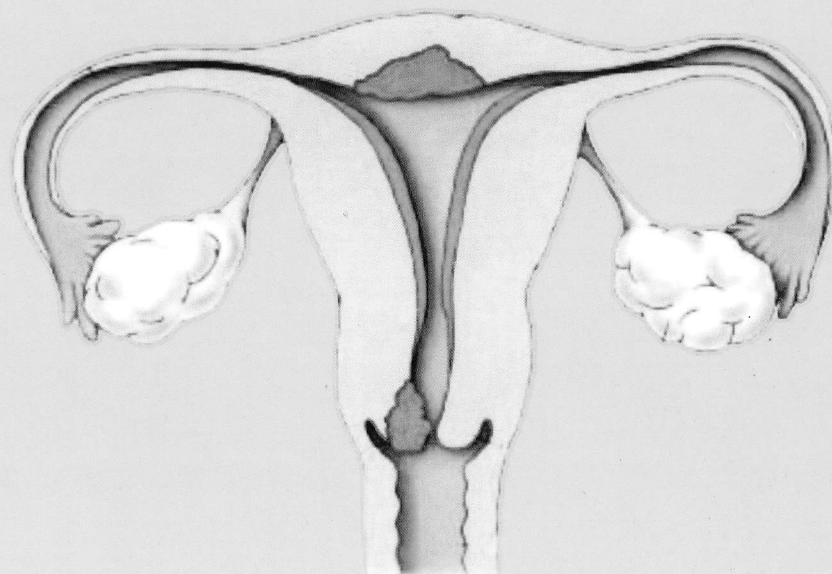
ESCULAP

DOINA IANCU

Aspecte generale ale cancerului de col uterin



148

JUNIMEA

Motto:

„Educația este cea mai mare
şi cea mai grea problemă
care s-a putut da spre rezolvare omului”

I. Kant

ABREVIERI

AGUS	Celule glandulare atipice cu semnificaţie nedeterminată
AMH	Anti Müllerian Hormone
ASCUS	Celule scuamoase atipice cu semnificaţie nedeterminată
CI	Carcinom Invaziv
CIE	Carcinom intraepitelial
CIN	Neoplazie Cervicală Intraepitelială
CIS	Cancer In Situ
CT	Computer Tomograf
DES	Dietilstilbestrol
EVD	Examen vaginal digital
EVV	Examen vaginal cu valve
FIGO	Federaţia Internaţională de Obstetrică Ginecologie
HPV	Human Papilloma Virus
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HSV-2	Herpes simplex virus 2
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MICA	Micro-invasive carcinoma
PCR	Reacţia polimerazei în lanţ
RER	Reticul Endoplasmatic Rugos
RMN	Rezonantaă Magnetică Nucleară
SIL	Squamous intraepithelial lesion

SRY	Sex determining region of the Y chromozome
TBS	The Bethesda System
TDF	Testis determining factor
VIP	Vasoactive intestinal peptide

CUPRINS

Medicul ideal are nevoie de procedeele şi calităţile tuturor celorlalte profesiuni; elocvenţă de orator, energie virilă de luptător, supleţe de diplomat, fineţea de spirit a unui detectiv şi elocinţa unui avocat"
Fr. Nietzsche

INTRODUCERE

Dorinţa de a cunoaşte, de a pătrunde în cele mai ascunse şi multiple amănunte ale naturii, ale existenţei însăşi a dat cercetătorului puterea de a întrevedea prin haina frumoasă dar diafană a legendelor, cele mai complexe probleme.

Ori, dacă puţine din acestea au rămas încă nerezolvate, foarte multe au dus la concepţiunea realităţii, a adevărului.

Născută din acest adevăr, ştiinţa, a evoluat în decursul vremurilor, în măsura în care mijloacele de investigaţie s-au perfecţionat.

Toate ramurile ei au conlucrat în vederea utilului.

Medicina contemporană este rezultatul unei evoluţii progresive concretizată în remarcabile succese terapeutice datorate şi dezvoltării cunoaşterii patologiei bolilor graţie noilor date obţinute în biologia moleculară şi celulară.

Metodele morfologice sunt deosebit de importante pentru activitatea de diagnostic de rutină şi, alături de tehnicile de biochimie şi biofizică, s-au dovedit de o inestimabilă valoare în progresele realizate de medicina modernă. (Moraru I., 1980).

Cancerul rămâne o problemă importantă de sănătate, reprezentând a doua cauză mondială de mortalitate, cu

incidența în continuă creștere.

Modificările în înțelegerea biologiei moleculare, geneticii, fiziopatologiei, diagnosticului și tratamentului împreună cu terapiile revoluționare ale cancerului și a noilor indicații ale acestora constituie cadrul proprice pentru educația continuă.

Willis(1951) definește neoplazia ca" *o masă anormală de țesut a cărei creștere se produce în exces față de normal, este necontrolată și neconcordantă cu cea a țesuturilor normale și continuă în același mod progresiv după încetarea stimulului care a determinat-o".*

Astăzi, cancerul este privit ca o boală rezultată prin dereglarea sistemelor de control ale celulei care acționează la nivelul transducției, reglării proliferării și a diferențierii.

Cancerul este definit ca o boală a diferențierii celulare, celulele neoplazice putând fi considerate imature funcțional, scăpate mecanismelor de control normale ale organismului. Cancerul poate fi definit ca o boală a creșterii, determinată de acumularea modificărilor genetice somatice, ce interferă procesul normal de control al creșterii celulare.

Cancerul de col uterin reprezintă una din cele mai grave neoplazii la sexul feminin, fiind de două ori mai frecvent decât carcinomul corpului uterin.

Colul uterin, organ cu localizare superficială, accesibil unui examen clinic direct, se mai află încă pe primul loc în ierarhia morbidității și mortalitătii prin cancer genital la femeie, în ciuda numeroaselor metode de depistare și diagnostic precoce.

Nenumărate încercări s-a făcut în ultimile decenii pentru scăderea mortalitătii prin cancer al colului uterin,

plecând de la premisa că depistarea în masă în fazele incipiente ale bolii este singură in stare să realizeze o ameliorare a prognosticului și a vindecărilor definitive.

S-a demonstrate astfel că există numeroși factori care intervin în geneza acestei neoplazii, iar epidemiologia, prin metodele ei de evaluare, contribuie în mod substanțial la depistarea precoce a acestora.

Screening-ul epidemiologic în cancerul de col uterin are cea mai substanțială contribuție la limitarea epidemizării acestei boli, prin evaluarea periodică a stării de sănătate care duc la apariția și evoluția bolii.

În ordine istorică și datorită largii accesibilități, examenul clinic a fost prima metodă folosită în acțiuni de masă și nu se poate nega faptul că și aceasta a dus la unele rezultate pozitive.

Examenul clinic are însă dezavantajul că poate descoperi boala numai în faza ei floridă, manifestă, stadiu deloc incipient bolii, ca el poate fi efectuat cu acuratețe numai de către medicul specialist, ori rețeaua sanitară nu poate răspunde nici pe departe exigențelor unui screening total al populației de risc cu ajutorul examenului clinic.

Cancerul cu localizare genitală feminină are un istoric îndepărtat însă abia ultimul secol și în special ultimele decenii au pus bazele teoretice și practice ale unei cercetări minuțioase a acestei afecțiuni.

Savantul român Victor Babeș enunțase, încă din 1886, noțiunea de "*leziune precanceroasă*".

Stadiul de atunci al cunoștințelor de biologie a bolii canceroase, penuria și lipsa de finețe a mijloacelor de diagnostic precoce au făcut ca această noțiune, revoluționară prin valoarea ei înnoitoare, să- și facă cu mare dificultate drum, apoi să fie eronat înțeleasă, fie negată de

unii, fie exagerată de alţii.

Platforma actuală de cunoştinţe a permis readucerea ei în discuţie, de pe o poziţie cu totul nouă, pentru colul uterin în special, recunoscându-se în favoarea ei multiple argumente: *clinice, epidemiologice, morfologice, organizatorice* etc.

Examenul citologic, care a revoluţionat metodica depistării în masă a cancerului uterin, oferind un mijloc simplu, rapid, ieftin, precoce şi exact de screening, care nu a mai fost egalat până în prezent de nici o tehnică de examinare, indiferent de localizarea neoplazică, rămâne metoda cea mai importantă de depistare în masă pe care medicina modernă a putut-o oferi în ultima jumătate de secol.

Este un motiv de mândrie pentru cercetarea medicală românească faptul că în anul 1927 profesorul C. Daniel şi colaboratorul său, patologul A. Babeş au fost primii care au comunicat la Societatea de Ginecologie din Bucureşti, despre posibilitatea diagnosticului cancerului colului uterin cu ajutorul metodei frotiurilor.

Introducerea mijloacelor moderne de investigaţie :colposcopia, examenul citologic etc. a permis deplasarea precocităţii diagnosticului spre etape tot mai incipiente ale bolii, infraclinice sau preclinice, cum ar fi *cancerul intraepitelial, cancerul microinvaziv şi microcancerul.*

În felul acesta, putem vorbi astăzi de un diagnostic precoce în infraclinic, acesta însemnând surprinderea neoplaziei cervicale într-un stadiu preinvaziv, care reprezintă, prin definiţie, cea mai precoce formă de existenţă a cancerului colului uterin, sau într-un stadiu invaziv incipient, aflat sub limita percepţiei clinice.

Diagnosticul precoce nu se referă numai la aspectul

morfo-clinic al leziunii, ci se validitează îndeosebi prin valoarea sa prognostică, aceste fiind criteriul care dă, în ultima analiză, un sens noţiunii de precocitate.

Depistarea şi diagnosticul precoce a cancerului colului uterin este un proces complex care se desfăşoară în etape şi la care ar trebui să participe, practic, întreaga reţea sanitară.

Contribuţia fiecărui eşalon medical la acest proces este bine codificată şi orice defecţiune a acestui angrenaj are repercusiuni asupra ansamblului, atât la nivel de individ cât si la nivel populaţional.

Singurele metode de tratament eficace, capabile să vindece într-adevăr cancerul colului uterin, sunt *chirurgia şi radioterapia.* Leziune cu debut local şi extindere lentă, la început regională şi nu numai în faza tardivă generală, cancerul colului uterin este localizarea care poate beneficia de un tratament radical, cu intenţie curativă, cu condiţia să fie depistat cât mai precoce (stadiul I si II).

Principiile care stau la baza acestor două metode terapeutice sunt:

1. *extirparea în bloc a tumorii primare şi a căilor de extindere ale acesteia, in cazul chirurgiei şi*
2. *sterilizarea tumorii primare şi a extinderilor ei regionale, în cazul radioterapiei.*

Faptul că pe plan mondial există un for internaţional care se ocupă de cercetări în domeniul neoplaziilor scoate în evidenţă atenţia pe care lumea medicală o acordă acestei maladii.

La noi, în ţară, grija deosebită pe care statul o acordă acestei afecţiuni si în special cancerului genital feminin este materializată în înfiinţarea Institutelor Oncologice şi

Comisiilor Oncologice Județene care printr-o metodologie adecvată și printr-o educație sanitară susținută reușește să coboare indicatorii de depistare a cancerului genital feminin în stadiile 0 și 1 ceea ce permite un tratament medico-chirurgical corespunzător cu ridicarea ratei de supraviețuire.

In România, cancerul colului uterin reprezintă cea mai frecventă neoplazie a tractului genital feminin și a doua cauză de deces prin cancer la femei (după cancerul mamar).

Incidența cancerului de col uterin este semnificativ crescută la femeile din clasele socio-economice inferioare, cu debut al vieții sexuale la vârsta tânără, parteneri sexuali multipli, istoric de promiscuitate sexuală, număr mare de sarcini, fumătoare.

Prin contrast, este puțin frecvent la nulipare și la cele cu viața sexuală inactivă.

Carcinomul de col uterin constituie o problemă importantă, care este departe de a fi rezolvată, atât la nivelul unităților spitalicești, cât și a factorilor de decizie din rețeaua de asistență sanitară.

Este vorba în principal de stadiile avansate în care se prezintă bolnavele la consultație, stadii în care tratamentele aplicate sunt uneori ineficiente, ca și măsurile de prevenție, ce trebuie însoțite obligatoriu de perfecționarea mijloacelor clinice și paraclinice de investigație, cu scopul de a stabili un diagnostic cât mai precoce

Mortalitatea continuu ascendentă a cancerului de col uterin în țara noastră, cu afectarea preponderentă a femeilor de vârstă tânără, justifică pe deplin direcționarea eforturilor către profilaxia primară și secundară a bolii și subliniază necesitatea intervenției urgente la nivel populațional, în vederea investigării factorilor de risc pentru a determina care dintre acestea ar putea fi influențați,

precum și implementarea unui program de screening la nivel național, esențial pentru reducerea impactului acestei neoplazii.

Cel mai important factor care poate influența mortalitatea este stadiul în care se diagnostichează boala, în condițiile în care mijloacele terapeutice nu au înregistrat progrese notabile în ultimii ani. Profilaxia secundară prin detectarea precoce a leziunilor cervicale maligne la debut, reprezintă actualmente strategia cea mai eficientă de luptă împotriva acestei afecțiuni.

Beneficiile programelor de screening utilizând frotiul cito-vaginal au fost confirmate prin diminuarea substanțială a mortalității prin cancer de col uterin în țările care au adoptat programe de screening.

Prima dovadă a eficienței screeningului este creșterea numărului de cazuri diagnosticate precoce, cu reducerea numărului de cazuri diagnosticate în stadii avansate.

La noi în țară, activitatea de depistare precoce a carcinomului de col uterin încă nu este bine organizată, ceea ce face ca în practica curentă majoritatea cazurilor să se prezinte la medic în stadii relativ avansate, care necesită intervenții complexe, laborioase și în general cu rezultate nesatisfăcătoare.

În acest context și organizarea unor măsuri de prevenire și combatere al bolii prezintă anumite particularități și este de multe ori dificil de realizat, dată fiind natura variată a factorilor de risc, a localizărilor bolii canceroase, a debutului insidios și cu totul necaracteristic.

De aceea, *prevenția* și *combaterea* la nivel populațional presupune un complex de măsuri cuprinse în acțiunea globală de supraveghere epidemiologică, clinică și prin variate screeninguri de laborator (citologice, imunologice,

serologice, radiologice).

Toate aceste acţiuni fac parte dintr-un program naţional de combatere a cancerului.

CAPITOLUL I

1.1. DATE DE EMBRIOLOGIE UTERINĂ

Precursorii aparatului genital atât masculin cât şi feminin se găsesc timpuriu în fiecare embrion într-o manieră asemănătoare dezvoltării iniţiale a gonadei bipotenţiale. Acesta este cunoscut ca stadiu nespecific sau stadiul gonadei nediferenţiat (indiferent) al dezvoltării genitale.

Diferenţierea definitivă feminină este însoţită de regresia părţii masculine, iar diferenţierea masculină de regresia părţii feminine. Din punct de vedere topografic ambele sisteme sunt în legătură intimă cu dezvoltarea tractului urinar.

Aceasta explică de ce dezvoltarea anormală a tractului genital intern este însoţită frecvent de anomalii ale tractului urinar. Diferenţierea sexuală fetală este completată în timpul primei jumătăţi a sarcinii, ultima jumătate fiind marcată în primul rând de creşterea tractului genital nou format

Căile genitale interne feminine reprezentate de trompele uterine, uterul şi canalul vaginal se formează din canalele paramezonefrice sau canalele Muller.

Din săptămâna a V-a a vieţii intrauterine începe embriogeneza conductelor genitale-salpinge, *uter şi vagin-* cu sediul în peretele posterior al regiunii dorso-lombare a embrionului.

Dezvoltarea tuturor acestor elemente, în esenţă, se face simultan din două formaţiuni canaliculare –canalele Muller, asemănătoare canalelor Wolff. Evoluţia are loc prin două faze – *sexuală, nediferenţiată, şi sexual diferenţiată.*

a) Faza sexuală nediferențiată, este reprezentată de formarea celor două tipuri de structuri tubare, ce se întind de la corpul lui Wolff, până la extremitatea caudală, de la nivelul sinusului urogenital- compartimentul anterior al cloacei. În dinamică, ele apar ca invaginații de la nivelul pronefrosului, mergând de-a lungul metanefrosului.

Rapoartele cu canalele Wolff a canalelor Muller sunt diferite-inițial ultimele sunt în afară apoi trec înăuntru și se deschid într-un canal unic terminal. Aceasta va fi sursa viitorului uter și vaginului pentru jumătatea sa superioară.

Celulele germinale primordiale migrează de la nivelul sacului Yolk, prin mezenterul intestinal, la mezenchimul peretelui posterior, aproximativ la nivelul toracic 10, ce reprezintă localizarea inițială a viitorului ovar. Odată ce celulele germinale au ajuns în această zonă, ele induc proliferarea celulară în mezonefrosul adiacent și epiteliul celomic, formând o pereche de creste genitale situate median de mezonefros.

Dezvoltarea gonadelor este absolut dependentă de acestă proliferare, pentru că aceste celule formează un agregat celular(cordoanele sexuale primitive) care învelește celulele germinale și fără de care gonadele ar degenera.

Din săptămâna a 6-a a vieții fetale, sinusul urogenital și canalele mezonefrice (wolffiene) sunt bine dezvoltate.

Canalele paramezonefrice (mulleriene) se formează lateral de canalele mezonefrice; ele apar timpuriu sub forma unor invaginații longitudinale ale epiteliului celomic adiacent și încep să se dezvolte.

Canalele mulleriene sunt în relație intimă cu canalele wolffiene și formarea lor pare să depindă de prezența mezonefrosului.

Cum canalele mulleriene cresc caudal, ele se apropie de linia mediană fuzionând în porțiunea intermediară și caudală, segmente ce rămân la început separate printr-un sept.

La puțin timp după această fuziune, pereții mediani ai celor două ducte aflați în opoziție dispar, iar cele două lumene se unesc pentru a forma o singură cavitate în luna a 5-a a vieții intrauterine.

Ulterior creșterea caudală a structurii mulleriene fuzionate denumită primordium utero-vaginal face ca aceasta să vină în contact cu sinusul urogenital.In acest stadiu atât canalele mezonefrice, cât și cele paramezonefrice sunt prezente la făt.

b) Faza sexuală diferențială (diferențierea feminină), diferențiază organele genitale interne masculine-căile spermatice-de cele feminine (salpinge, uter, vagin).

Diferențierea tractului genital intern nespecific în structuri feminine sau masculine se va face după cum fătul posedă ovare sau testicole. La fătul de sex masculin, celulele Leydig și celulele Sertoli ale testicolelor în dezvoltare secretă testosteron și o *„substanță inhibitoare mulleriană"* nesteroidă.

Efectul acestei activități secretorii este de a asigura persistența, diferențierea și creșterea canalelor mezonefrice pentru a forma sistemul genital masculin și regresia sistemului mullerian.

În absența secreției testiculare, cum se întâlnește la un făt cu ovare sau la un făt cu gonade nefuncționale, structurile mulleriene persistă și canalele mezonefrice regresează.

Canalele Wolff se atrofiază în cazul evoluției feminine, rămânând vestigiare.

Partea inferioară persistă, rareori, ca ductele sau chiștii Gartier.

Canalele Muller se dezvoltă, porţiunea superioară, care comunică cu cavitatea celomică, va rămâne în extremitatea superioară libere, formând pavilionul trompelor, iar porţiunea mijlocie va genera trompele şi coarnele uterine.

Prin contopire, porţiunea inferioară va constitui canalul utero-cervico-vaginal(pentru partea superioară).

Partea inferioară a căilor genitale are origine în sinusul urogenital.

Astfel, se poate afirma că, normal, corpul uterin este o structură de origine mezenchimală, formată dintr-o porţiune mijlocie a canalelor Muller.

În săptămâna a 21-a, uterul şi vaginul sunt formate. Colul uterin prenatal este disproporţional, mai mare, el reprezintă 2/3 din mărimea organului.

A doua jumătate a sarcinii este marcată de creşterea uterului, din săptămâna a 28-a până la naştere, o perioadă de aproximativ 10 săptămâni.

Corpul uterului se dublează, dar disproporţia dintre col şi corp este menţinută şi în copilărie.

Trompele uterine şi uterul împreună cu epiteliul de suprafaţă ovarian formează ceea ce se numeşte"*sistemul mullerian extins*" care poate da naştere unor modificări epiteliale de tip umoral, benigne sau maligne.

Fuziunea canalelor paramezonefrice uneşte două pliuri peritoneale, ce vor deveni ligamentul larg care divide cavitatea pelvină în fundul de sac posterior recto-uterin şi fundul de sac anterior vezico-uterin. Între laturile ligamentului larg, mezenchimul proliferează şi se diferenţiază în ţesut conjunctiv lax areolar şi muşchi neted, cunoscut ca parametru.

1.2. ANATOMIA CORPULUI UTERIN

1.2.1. Date de anatomie descriptivă şi topografică a corpului uterin

Uterul este organul gestaţiei şi parturiţiei.

El ia naştere din porţiunea mijlocie a canalelor lui Muller.Aceste canale se apropie în porţiunea lor interioară se unesc între ele, dând cordonul genital.Peretele intern despărţitor se rezoarbe şi dau naştere unui organ unic, uterusul, şi mai jos conductul vaginal.

Dat fiind dezvoltarea lui din două canale, uterul poate prezenta anomalii, adică putem avea două hemicorpuri complet izolate, sau un corp cu un sept median prin nerezorbirea peretelui despărţitor rezultat din alipirea celor două canale sau două jumătăţi.

Uterul este un organ musculo-cavitar, situat în pelvis, între vezică urinară şi rect. Are formă de pară, fiind aplatizat antero-posterior; la femeile nulipare, uterul cântăreşte 30-40g şi are o lungime totală de 6-8 cm şi diametrul antero-posterior de 3-4 cm. Lumenul său, aplatizat, se continuă cu trompele uterine şi vaginul. Uterul este un organ hormono-dependent.

Din punct de vedere anatomic, uterul prezintă două regiuni distincte:

- ***Corpul***- cu suprafaţa anterioară aproape aplatizată şi suprafaţa posterioară convexă.

Corpul uterin este împărţit în câteva regiuni diferite. Zona în care canalul endocervical se deschide în cavitatea endometrială este cunoscută ca istm sau segmentul uterin

inferior.

De fiecare parte a porţiunii superioare a corpului uterin, o regiune în formă de pâlnie primeşte inserţia trompelor uterine şi poartă numele de corn uterin; zona superioară, rotunjită, care se extinde peste zona de ataşare a trompelor uterine, poartă numele de fund uterin.

➢ ***Colul*** –porţiunea inferioară, în formă de butoi a uterului, separată de corp prin istm, evidenţiat îndeosebi în timpul sarcinii, prin modificarea muscularei peretelui corpului uterin.

Colul uterin prezintă:

- *Endocolul(canalul cervical)*-prevăzut cu câte un orificiu la fiecare capăt: orificiul intern comunică cu cavitatea uterină şi orificiul extern comunică cu vaginul;
- *Exocolul (porţiunea vaginală)*-porţiunea colului ce proemină în vagin.

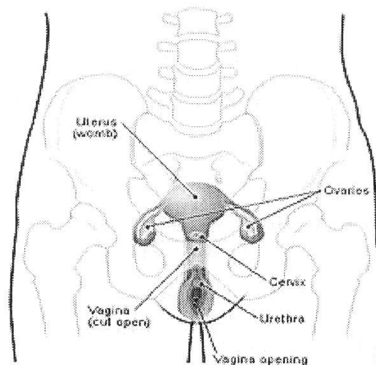


Figura nr. 1. –Elemente de poziţionare a uterului

Colul a fost împărţit în două porţiuni, delimitate de inserţia vaginului în treimea medie a acestuia.

Zona inferioară, vizibilă din vagin, se numeşte porţiunea intravaginală a colului) şi apare ca un segment cilindric cu marginile inferioare rotunjite şi aspect ovalar în sens transversal.

Zona vaginală a colului are un traiect oblic în jos şi înapoi. Porţiunea vaginală împarte fornixul vaginului în patru funduri de sac: două laterale, simetrice, unul anterior, mai aplatizat şi altul posterior, mult mai profund, datorită inserţiei oblice a vaginului pe col .

Zona supravaginală a colului uterin este separată de vezică prin fascia vezico-cervicală, precervicală sau pubo-vezico-cervicală, care se continuă în jos cu fascia vezico-vaginală Halban

Posterior, zona supravaginală a colului este acoperită de peritoneul fundului de sac recto-uterin.

La acest nivel suprafaţa postero-laterală a colului este fixată prin ligamentele utero-sacrate de faţa anterioară a osului sacrat.

Aceste ligamente au un traiect oblic de sus în jos şi dinapoi înainte, înconjoară lateral rectul, de care se ataşează prin fibre conjunctive şi se inseră apoi pe col.

Zona supravaginală a colului reprezintă „punctul fix" al uterului, iar ansamblul structurilor fasciale şi ligmanentare împreună cu ligamentele utero-sacrate, constituie principalele mijloace de susţinere şi suspensie ale uterului.

1.2.2.Structura colului uterin

În concepţia actuală, arhitectura colului prezintă 85% elemente conjunctive şi 15% elemente musculare. La această structură participă un triplu dispozitiv:

- *conjunctivo-vascular.*
- *muscular*
- *glandular.*

La col există trei sisteme anatomice intricate: uterin, dezvoltat din fostele conducte mülleriene, parametran și vaginal.

1.2.3. Vascularizația colului uterin

Ramurile arteriale sunt tributare arterei cervico-vaginale, ram din artera uterină, ca și celor 5-6 ramuri cervicale (ramuri lungi ale arterei uterine).

Sistemul venos se formează în toate tunicile colului uterin și confluează într-un sistem de sinusuri cu perete endotelial

Drenajul limfatic al colului, împreună cu cele ale zonei inferioare a corpului și cu cele ale zonei superioare a vaginului, colectează la nivelul a trei stații ganglionare:

prima stație este reprezentată de ganglionul limfatic al arterei uterine și ganglionii obturatori, iliaci interni și externi, ca și de cel al bifurcației

a doua stație este formată din ganglionii iliaci primitivi și cei latero-sacrați;

a treia stație este constituită din ganglionii lomboaortici.

Ganglionii pot fi împărțiți în:

ganglioni juxta-paracervicali, în număr de 2-5, care se află în parametre și constituie mai curând o cale de trecere, decât o stație obligatorie;

ganglionii pelvini, care alcătuiesc două stații: stația I-a corespunzând ganglionilor iliaci externi, hipogastrici și presacrați și stația a II-a ce corespunde ganglionilor iliaci primitivi.

1.2.4. Inervația colului uterin

Inervația corpului uterin, comună cu cea a colului, este realizată de sistemul nervos vegetativ și conține fibre mielinice și amielinice intrinseci și extrinseci.

Inervația este senzitivă, motorie, vasomotorie și secretorie. Inervația senzitivă intrinsecă cuprinde receptori sub formă de terminații libere și corpusculi care au densitate maximă submucos dar și intramural și subperitoneal.

Inervația colului uterin este dată de ganglionul pelvi-perineal, ce se prezintă sub forma unei lame nervoase, situată pe laturile colului uterin, alcătuită dintr-o textură densă de fibre și ganglioni nervoși. Inervația colului uterin este comună cu a corpului uterin, este realizată de sistemul nervos vegetativ și conține fibre mielinice și amielinice, intrinseci și extrinseci.

Inervația este sensitivă și motorie (vasomotorie și secretorie pentru glandele endocervicale). Inervația extrinsecă a colului uterin este asigurată de ganglionul hipogastric inferior, situat pe fața externă a ligamentelor utero-sacrate.

Calea sensitivă principală traversează plexul hipogastric inferior, nervii hipogastrici, lama presacrată și plexul lomboaortic și se racordează prin ramurile comunicante la nivelul rădăcinilor posterioare D_{12}-L_1; Calea sensitivă accesorie trece prin plexul hipogastric inferior, urmează traiectul nervului hipogastric și se racordează la nivelul rădăcinii S_3, urmând în continuare același traiect ca și cea principală.

Căile motorii părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare rahidiene D_{10}-L_2 și urmează descendent aceleași căi ca și cele sensitive; există și o cale motorie accesorie, care

împrumută traiectul nervului erigens.

Căile vasomotorii urmează calea comună mai sus descrisă, dar mai ales calea nervoasă perivasculară hipogastrică .

CAPITOLUL II

EPIDEMIOLOGIE- ETIOLOGIE

Cifrele de morbiditate şi mortalitate specifice prin cancer cu diferite localizări variază, în limite foarte largi, în funcţie de colectivitatea demografică cercetată.

Această observaţie a dus la apariţia unei noi orientări în studiul etiopatogeniei tumorilor maligne, aceea de a stabili *existenţa si caracterul unor particularităţi regionale* privind frecvenţa diferitelor localizări neoplazice.

De aici a rezultat în mod direct recunoaşterea unor relaţii cauzale între morbiditatea specifică pe localizări şi condiţiile de mediu şi viaţă a populaţiei.

Astfel a luat naştere o ramură nouă a cercetării oncologice, cunoscută sub numele de "*demografie a cancerului*" (Clemmesen), "*patologie geografică* "(Dorn),"epidemi*ologie a cancerului* "(Zilber).

Chiar şi numai o privire sumară asupra problemei poate surprinde complexitatea relaţiilor etiologice existente între *frecvenţa* cancerului colului uterin şi complexul de *obiceiuri şi deprinderi igienice, condiţii de muncă şi viaţă,* factori genetici etc., relaţii care constituie obiectul cercetărilor de epidemiologie a cancerului.

Studiile de acest fel au însă o importanţă deosebită în practică, mai ales prin faptul că se referă nu atât la individul izolat, ci la colectivităţi demografice, mai mult sau mai puţin largi, reuşind să stabilească fizionomia unor *"tipuri de populaţie", având risc crescut de îmbolnăvire,* noţiune modernă, de

mare însemnătate pentru organizarea profilaxiei, depistării şi diagnosticului precoce al cancerului.

Indicii de frecvenţă ai cancerului colului uterin sunt dintre cei mai ridicaţi, dacă ne referim la distribuţia specifică a neoplasmelor pe sexe şi localizări.

Cancerul colului uterin ocupă primul loc, având o pondere foarte ridicată, între tumorile maligne ale organelor genitale feminine, şi cel de al doilea loc, dintre toate cauzele de deces prin neoplasme la femei.

Acest lucru a determinat încriminarea unui număr foarte ridicat de factori etiologici şi epidemiologici.

Introducerea colposcopului de către Hinselmann în 1924-1925, a permis identificarea unor leziuni în jurul orificiului extern al colului uterin pe care le-a numit displazii cervicale.

Substratul histologic al acestor leziuni cuprindea atipii epiteliale de diferite intensităţi limitate la o parte din epiteliu sau interesând întreaga sa grosime pe care le-a numit atipii simple, respectiv agravate, acestea putând prezenta extensie în suprafaţă, în profunzime sau în glande.

Ulterior au apărut alţi termeni echivalenţi ca: *anaplazie, atipism, metaplazie precanceroasă, leziune de hotar, hiperplazia celulelor bazale, suspiciune uşoară, moderată şi severă de cancer în situ.*

Reagan a introdus, în 1956, noţiunea histologică de *displazie,* termen nu prea fericit ales deoarece semnificaţia etimologică a cuvântului este de tulburare, de dezvoltare şi nu de leziune neoplazică.

Displaziile au fost clasificate în trei grade : *uşoare, moderate şi severe.*

Când leziunea are caracterele atipiei canceroase, interesează întreaga grosime a epiteliului, prezintă mitoze frecvente, mai ales anormale şi s-a pierdut şi arhitectonica

epitelială şi polaritatea celulară, leziunea a fost numită *cancer în situ, intraepitelial sau stadiul 0.*

Richart a propus, în 1965, termenul de neoplazie intra-epitelială cervicală (cervical intraephitelial neoplasia-CIN), după intensitatea leziunilor fiind descrise patru grade, gradul IV fiind echivalent cu cancerul intraepitelial (CIS); ulterior acest autor şi după ei şi alţii, au grupat displazia severă şi CIS în gradul III de NIC, clasificare larg acceptată de anatomopatologi, ginecologi şi oncologi în zilele noastre.

Sistemul dualist displazie-CIS ar sugera două procese distincte care contravin cu o serie de argumente demonstrate prin studii citologice, histologice, de ME, enzimatice, virusologice şi anume că la nivelul epiteliului cervical se produce un singur proces carcinogenetic care poate produce, în cele din urmă, un cancer invaziv.

Identificarea celulelor canceroase descuamate în frotiurile cervico-vaginale de către Babeş, în 1927 şi Papanicolaou în 1928, a permis introducerea unei metode eficace de diagnostic a leziunilor preclinice de col (displazii, CIS şi cancer cu invazie incipientă) şi de supraveghere în masă a populaţiei feminine de risc prin examenul de masă cito-tumoral cervical (screening citologic), propus de Papanicolaou şi Traut, în 1943, şi aplicat în masă după 1947.

Studiile citologice, colposcopice şi biopsice repetate, precum şi unele metode moderne aplicate în oncogeneză (imunologice, microscop-electronice, de virusologie, izotopice, enzimatice etc.), au permis urmărirea dinamică a evoluţiei sau regresiunii în timp a acestor leziuni limitate numai la o parte din epiteliul cervical (displazii), extinse apoi la toată grosimea epiteliului (CIS) şi apoi evoluţia progresivă ireversibilă spre invazia stromală incipientă (stadiul IA) şi a acesteia spre macrocarcinomul clinic cervical

Un rol extrem de important se atribuie azi *factorilor socio-economici* şi este unanim admis că nivelul scăzut al acestora poate fi pus în paralel cu o incidenţă crescută a cancerului colului uterin.

Noţiunea de nivel socio-economic este încă mult prea largă, în dosul ei se ascund alţi factori, mai bine individualizaţi, care trebuie luaţi în considerare în epidemiologia cancerului colului uterin, cum ar fi, de pildă: *absenţa sau prezenţa vieţii sexuale şi caracterul acesteia, vârsta la căsătorie şi la primul contact sexual, instabilitatea maritală, căsătoriile multiple, partenerii multiple, prostituţia, frecvenţa unor boli venerice* ca de exemplu sifilisul, gonoreea şi chiar trichomoniaza, *rolul naşterilor şi al avorturilor, rolul anticoncepţionalelor* etc.

De asemenea, s-a făcut mult caz la timpul său de rolul unor *factori rasiali* în incidenţa cancerului colului uterin.

Parker şi colaboratorii au studiat distribuţia geografică a cancerului de col uterin în 24 de zone geografice.

Ei au arătat că incidenţa cea mai mare (20-30%) a bolii a fost întâlnită în zonele în curs de dezvoltare din Asia, America de Sud şi Africa faţă de incidenţe mai scăzute(15%) în restul lumii.Rate intermediare de incidenţă se întâlnesc în Europa de Est, Vest şi Nord în timp ce ratele mai reduse sunt întâlnite în Australia, Noua Zeelandă, Europa Sudică, America de Nord şi Asia de Vest ((Harveyi, Pass, James Bmitchell, David H Jonson, Dondrew T, Turn,John D, Minna; Lung cancer; Steh M Steinberg:Statistics and trial desing;Williams and Wilkins 2000; 1107-1116).

În prezent în USA, datorită programelor de depistare precoce aplicate încă din anii `70, incidenţa cancerului de col uterin este de 7,7 cazuri la 100.000 de femei pe an şi mortalitatea ajunge la 2,7 decese la 100.000 femei pe an. O categorie de populaţie cu risc crescut nesupusă screeningului

există chiar în USA, în rândul minorităţilor şi a populaţiei neasigurate, unde incidenţa a scăzut remarcabil.

La noi în ţară indicatorii de morbiditate pentru cancerul colului uterin sunt mai ridicaţi.

Ponderea cancerului de col uterin în totalitatea tumorilor maligne pentru ambele sexe este de 6,17% iar pentru sexul feminin ponderea este de 13,38%.

Mortalitatea brută prin cancerul colului uterin la noi în ţară, raportat la alte ţări conform statisticilor OMS (Anuarele Sanitare OMS 1994) arată că România se află practic pe ultimul loc din lume cu 13,38%000 locuitori, faţă de Lituania 10,8%000 locuitori, Ungaria 10,2%000 locuitori, Franţa 1,4%000, Suedia-3,9%000; în SUA acesta este de 3,5%000 iar în Canada 2,6%000.

Indicele de mortalitate standardizat cu populaţia globului, din 1998, respectiv 11,19%/100000 femei - indice de mortalitate standardizat cu populaţia standard europeană, cifrele din ţara noastră sunt semnificativi mai mari.

În ultimii ani, ipoteza etiologiei virale a fost susţinută de tot mai numeroase studii, în prezent atenţia concentrându-se asupra grupului herpes simplex (HSV), cu cele două tipuri1-oral şi 2-genital şi asupra virusurilor umane papylloma (HPV) tipurile 16 şi 18.

În 1993, centrele de control şi prevenţie au adăugat cancerul de col uterin pe lista neoplaziilor apărute pe fondul sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA).

Alţi agenţi infecţioşi implicaţi în etiologia cancerului de col uterin sunt: *citomegalo-virusurile, chlamydia, mycoplasma, trichomoniaza şi gonoreea.*

Considerând cancerul ca fiind o afecţiune cu baze genetice, oncogenele şi antioncogenele sunt genele responsabile de fenotipul malign.

Există anumite regiuni din genom mai frecvent afectate de anomalii cromozomiale în cancerul de col uterin.

În cancerul de col uterin sunt implicate oncogenele : c-myc, Ha-ras, c-erbB-2 şi gena supresoare tumorală p53 de pe cromozomul 17, precum şi deleţii, predominant pe cromozomii 3,5 şi 11 şi mai puţin frecvent pe cromozomii 1,4,6,10,17,18 şi x.

Pentru declanşarea carcinogenezei la nivelul colului uterin după infecţia cu HPV, este necesară intervenţia unor cofactori moleculari: co-infecţia cu virusul herpes simplex tip 2, gena Ha-ras activată, infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), mutaţiile p53, supraexpresia c-myc, supraexpresia genei HER-2/neu, supraexpresia genelor ciclului celular bcl-1 şi bcl-2.Expresia şi activitatea metalo-proteinazelor a fost descrisă ca fiind crescută în cancerele de col uterin.

Concepţiile actuale privind carcinogeneza converg spre ideea că apariţia şi dezvoltarea tumorilor maligne ar fi consecinţa unor evenimente care scad sau depăşeşc competenţa imunologică a organismului şi care permit, într-un moment critic dezvoltarea unor celule atipice induse fie de un virus, fie de un factor fizic sau chimic sau produse de o mutaţie somatică spontană.

În condiţiile de competenţă imunologică organismul ar distruge constant mici grupe de celule canceroase generate de agenţii de mai sus.

Mecanismul de apărare este predominant celular şi aparţine celulelor limfocite „T" imunocompetente.

Dovezi pentru răspunsul imunologic al gazdei la apariţia celulelor tumorale sunt: regresii spontane de tumori, cum au fost demonstrate şi în studiul dinamic al NIC, demonstrarea antigenilor tumorali şi a anticorpilor specifici

la bolnavul canceros şi la experimentul pe animal prin imunizare, rejetarea grefelor de celule canceroase la animale sănătoase şi inducerea unei imunităţi tumorale.

Invers, apariţia tumorilor ca un deficit imunologic al gazdei este demonstrată de prezenţa mai frecventă a malignoamelor la persoane cu boli imunitare (de exemplu infecţia cu HIV), la persoane ce au primit transplante- la care s-a asociat iradierea şi imunosupresive pentru toleranţa lor, precum şi la vârstele înaintate, când scade capacitatea de apărare imună.

Există numeroase lucrări care corelează diverşi factori epidemiologici cu apariţia displaziilor, conversiunea acestora în CIS şi a acestuia din urmă în cancer invaziv(CI).

Se conturează tot mai clar că în *etiopatogeneza NIC şi CI evenimentul pivot este actul sexual* prin care se transmite un agent carcinogen, considerat în urmă cu două decenii a fi HVS-2, iar acum anumite tipuri de papylloma-viruşi.

Cancerul colului uterin ar fi o boală transmisibilă sexual, de origine virotică, cu evoluţie subclinică îndelungată. HVS-2 şi mai ales PAV, în condiţiile unei sexualizări precoce, ar acţiona asupra unor epitelii sensibile, declanşând procesul carcinogenetic.

Toţi autorii sunt unanimi în a susţine că în etiopatogeneza cancerului de col *evenimentul cheie este actul sexual*, prin care se transmite un agent cancerigen, cel mai adesea viral.

Chiricuţă şi Munteanu (1983) consideră că procesul de cancerizare a colului uterin la o vârstă foarte tânără, imediat după pubertate, ar avea loc drept urmare a interacţiunii dintre agentul cancerigen, în speţă virusul (HPV, HSV-2), introdus odată cu primele contacte sexuale şi epiteliul cervical incomplet maturat, nepregătit pentru o viaţă sexuală.

Astfel, apare teoria conform căreia *cancerul colului uterin este o boală transmisibilă sexual, de origine virală, cu evoluție subclinică îndelungată.*

Spunt și Berton, Cuyler, Lucian Dunham-1961 și alții, au găsit o prevalență aproape dublă a cancerului colului uterin la populația de culoare din SUA, față de populația albă sau față de alte grupuri etnice rasiale (este cunoscută incidența foarte scăzută a cancerului colului uterin la evreice).

Abordând, la fel, problema factorului rasial, Jordan și colaboratorii, 1969, într-un studiu epidemiologic efectuat comparativ la o populație de indiene dintr-o rezervație a SUA și o populație albă din aceeași regiune geografică, standardizată după vârstă și stare socio-economică, găsesc la indiene o prevalență scăzută a cancerului cervical, în ciuda nivelului economic și sanitar precar al acestei populații, fapt care la o analiză superficială ar duce la invocarea unui factor rasial.

Studiile lui Henson și Tarone din 1977 privind frecvența cancerului de col, au relevat o incidență de 2,24 ori mai mare la negrese, față de populația albă.

Această frecvență crescută poate fi însă consecința sexualizării mai timpurii la negrese și a nivelului cultural și socio-economic scăzut.

Este cunoscută incidența mult mai scăzută a cancerului de col la populațiile asiatice față de caucazieni și negri.

Este posibil ca factori genetici și de maturizare a aparatului genital să stea la baza acestor diferențe constatate de staticieni.

Din observațiile neverificate printr-un studiu statistic riguros, la grupul etnic de țigani, sexualizarea se produce la 13-14 ani, prin naștere la 14-16 ani, la 20 ani au 2-3 copii și la

30, 5-6 copii.

Când s-au studiat însă amănunțit anumite obiceiuri și practici de viață sexuală și igienă genitală la aceste femei, s-a constatat că în ciuda faptului că la indiene sânt întruniți o serie de factori considerați ca etiologici fundamentali (coit precoce, lipsă de igienă genitală la femei și parteneri, rolul smegnei, mari-multiparitatea etc.), cancerul apărea mai rar decât la lotul martor datorită unor particularități de maturare a aparatului genital care nu permite la aceste femei nașteri la vârste foarte tinere.

Deci și aici, în spatele aspectului rasial, descoperim factori epidemiologici ce nu au nimic comun cu rasa.

S-ar putea însă ca pe lângă explicația dată de autor să intervină și alți factori, îndeosebi genetici.

Studiile epidemiologice legate de cancerul de col uterin cuprind trei etape importante:

1. *Prima etapă* este situată la mijlocul secolului al XIX și arată incidența bolii este mai mare la femeile căsătorite decât femeile necăsătorite, fiind aproape absentă la călugărițe;

2. *A doua etapă* se situează în jurul anilor 1940-1950, când apare convingerea că bolile cronice, deci și cancerul de col sunt condiționate nu numai de factorii de mediu, cât și de factorii sociali și epidemiologici.

- Levin și colaboratorii descriu posibilitatea asocierii sifilisului cu cancerul de col uterin;
- Allen și Gartner au indus modificări neoplazice la șoareci prin administrarea de estrogeni;
- Diverse studii epidemiologice stabilesc posibilitatea implicării unor factori legați de viața sexuală în

apariţia cancerului de col uterin.

Astfel sunt enumeraţi ca factori de risc:

- debutul precoce al vieţii sexuale;
- igiena sexuală deficitară;
- parteneri sexuali multipli.

Posibilul rol al spermei în inducerea carcinogenezei cancerului de col uterin.

3. *A treia etapă* ia naştere în jurul anului 1960 şi pleacă de la recunoaşterea actului sexual ca fiind important în stabilirea riscului.

Nici la ora actuală cauzele cancerului de col uterin nu sunt cunoscute. În schimb, numeroasele studii epidemiologice au realizat unele clarificări cu privire la factorii favorizanţi ai cancerului de col uterin.

Aceştia pot fi sistematizaţi astfel:

- *factori de mediu;*
- *factori ce ţin de gazdă.*

O încercare de sistematizare şi de prezentare a numeroşilor factori epidemiologici enunţaţi mai sus ne-a dus la împărţirea lor în :

Factori extrinseci, între care cei mai importanţi sunt: mediul, rolul igienei genitale deficitare (rolul segmei), rolul unor particularităţi ale vieţii sexuale, rolul naşterilor, al asistenţei obstetricale deficitare şi al avorturilor etc.

Factori intriseci, care, fără a li se stabili o ordine prioritară, sunt factori endocrini, vârsta şi factori ce ţin de structura genetică.

2.1. MEDIUL

Mediul este un parametru care a atras printre primii atenţia în cadrul cercetărilor de epidemiologie a cancerului.

Studiile mai moderne, au arătat însă, că mediul, ca şi starea socio-economică, este o noţiune mult prea vag definită din punct de vedere epidemiologic, el însumând o serie de factori: anumite obiceiuri privind vârsta la căsătorie şi la prima noapte, numărul naşterilor şi asistenţa obstreticală, anumite practici ale vieţii sexuale şi ale igienei genitale.

Nu este lipsită de interes, cel puţin în mod orientativ, o repartizare a cazurilor după mediul de provenienţă (urban sau rural). Mediul de reşedinţă ar trebui să influenţeze, logic, accesibilitatea la unităţile spitaliceşti, adresabilitatea fiind complementară accesibilităţii.

Deasemeni, diferenţa dintre îngrijirile din ambulatoriu şi cele instituţionale, cu referire îndeosebi la facilităţile implicate pentru asigurarea acestor îngrijiri, serviciile şi tehnologiile utilizate.

Îngrijirile în ambulator necesită, de obicei, un nivel mai scăzut de complexitate şi investiţii relativ mai modeste pentru facilităţile şi serviciile necesare. Îngrijirile instituţionale au tendinţe opuse-ca o alternativă, s-ar putea face distincţie între îngrijirile extra-rurale şi cele intra-rurale.

Din studiile efectuate se observă că există o preponderenţă a femeilor cu cancer de col uterin în mediul urban faţă de mediul rural. Acest lucru ar putea fi explicat prin existenţa mai multor factori nocivi de mediu în zonele urbane, precum şi prin debutul precoce al vieţii sexuale.

În plus, în ultimii ani se constată un exod al populaţiei

de la sat la oraş care a fost însoţit şi de factori de risc din mediul iniţial: *igiena deficitară constatată de multe ori în mediul rural, educaţia sanitară insuficientă, număr crescut de sarcini şi de naşteri.*

Nu putem trage o concluzie absolută în acest sens, doar faptul că prima adresabilitate a pacienţilor din mediul rural (exceptând formele complicate de boală şi care pun probleme de diagnostic şi tratament) este spre dispensarul comunal, apoi spre serviciul ginecologic din policlinică la care dispensarul este arondat şi unde se rezolvă majoritatea cazurilor, bolnavii care ajung în clinică fiind cazuri deosebite.

În ţara noastră accesul este mai redus la mijloacele de diagnostic pentru populaţia rurală iar în mediul urban poluarea sexuală ar părea mai mare.

Este bine cunoscut faptul că neoplasmul cervical survine mult mai frecvent la femei provenind din clase sociale cu un nivel economic şi cultural precar.

Aceasta presupunere larg răspândită se datorează determinanţilor sociali ai comportamentului sexual dar acest lucru nu a putut fi clar demonstrat şi eventualele explicaţii trebuie luate în discuţie.

Totuşi, nu se poate afirma că mediul de provenienţă ar constitui un factor de risc pentru cancerul de col uterin, dar numărul mare de cazuri constatate în mediul urban ar putea fi pus pe seama posibilităţilor de investigare clinică şi paraclinică mai frecvente, dar şi pe seama educaţiei.

2.2. ROLUL IGIENEI GENITALE DEFICITARE (rolul smegmei)

Este astăzi un fapt cunoscut că incidenţa cancerului colului uterin este redusă la minimum la femeile care, sub o formă sau alta, se abţin de la viaţa sexuală (virgine, fete tinere necăsătorite, călugăriţe sau adepte ale unor secte religioase puritane).

În ceea ce priveşte virginile, se susţine că localizarea cancerului la nivelul colului uterin este cu totul excepţională.

În opoziţie, viaţa sexuală excesivă şi dezordonată, cu numeroşi parteneri, însoţită de o incidentă crescută a bolilor venerice la femei aflate în detenţiune pentru prostituţie confirmă acest lucru.

Se apreciază că acţiunea cancerigenă aparţine unor factori introduşi dinafara organismului femeii, prin contact sexual, şi se incriminează în exclusivitate *smegma.*

Indicatori de frecvenţă mai scăzuţi ai cancerului colului uterin apar cu regularitate şi la alte grupuri etnico-religioase la care se practică circumcizia (de exemplu la mahomedani) sau la care, pe baza unor precepte religioase, se face de rutină toaleta organelor genitale înainte şi după contact (India, după Cealkin-1965).

Recunoscut, în mare, rolul smegmei, părerile sunt împărţite în legătură cu *natura factorului transmisibil* pe această cale şi anume

dacă este un carcinogen *chimic* (cercetări mai vechi arată că bacilul smegmei are o cuticulă lipoproteică bogată în ceride, care ar putea fi asimilate cu unele substanţe cancerigene) sau *viral.*

În 1942 Ravich anunţă o ipoteză virală în etiologia

cancerului prostatei şi al colului uterin şi pe baza cercetărilor epidemiologice asupra acestor două localizări neoplazice, foarte rare la populaţia evreiască- conchide, în 1967, asupra posibilităţii transmiterii virusului prin smegmă.

Rewla şi colaboratorii 1968 (făcând observaţii asupra unui virus herpetic izolat din smegmă, desemnându-l a fi tip II (genital), deosebit de tipul I (oral), îi studiază efectul carcinogenetic posibil, determinând prezenţa anticorpilor antiherpetici în serul unor bolnave cu cancer al colului uterin, la un lot martor de femei sănătoase, şi la bolnave cu diverse alte localizări neoplazice.

Au fost găsiţi anticorpi faţă de virusul herpetic de tip II, la 83% din bolnavele cu cancer al colului şi numai între 0 şi 20% din cazurile celorlalte loturi de referinţă.

Esenţial pentru practică este că igiena genitală, ca element de profilaxie a cancerului de col uterin, trebuie respectată nu numai de către femei ci şi de către partenerul ei.

2.3. ROLUL UNOR PARTICULARITĂŢI ALE VIEŢII SEXUALE

Anumite particularităţi ale vieţii sexuale, ca de exemplu, igiena personală a partenerului, frecvenţa contactelor sexuale, diferite alte deprinderi ale vieţii sexuale (folosirea prezervativului) etc., au ca numitor comun efectul carcinogenetic prezumtiv al smegmei.

Studiile de epidemiologie au mai abordat însă şi alte aspecte ale vieţii sexuale, cum ar fi: vârsta la primul contact, frecvenţa sarcinilor şi naşterilor la vârste tinere (sub 20 ani),

frecvenţa şi intensitatea raporturilor sexuale la vârste tinere, vârsta maturaţiei sexuale, bolile venerice etc.

Dacă pentru Pratt-Thomas şi colaboratorii-1965- factorul etiologic comun tuturor acestor aspecte este acţiunea carcinogenetică a smegmei, pentru majoritatea cercetărilor mai noi, pe lângă rolul foarte probabil al acesteia, la vârste tinere se mai incriminează şi o anumită *lipsă de maturitate biologică a colului uterin.*

Aceasta face ca exocervisul să reprezinte o zonă de receptivitate crescută şi de rezistenţă scăzută la acţiunea carcinogenilor, în cadrul cărora nu poate fi neglijat nici rolul factorului traumatic sau infecţios.

Dintre particularităţile vieţii sexuale, se mai pot aminti câteva împrejurări semnalate de către unii autori, dar care sunt mai puţin demonstrate statistic.

Pereyra – 1961-scoate anumite *practici perverse* ale coitului vaginal, ca pe un risc cancerigen crescut.

Stern şi Dixon-1967- studiază rolul *căsătoriilor repetate*, explicând efectul lor nociv, mai puţin prin multitudinea partenerilor sexuali, ci mai ales prin instabilitatea emoţională şi endocrină legată de acest eveniment.

Naguib -1966- confirmă incidenţa crescută la văduve, divorţate şi despărţite.

Terria şi Oalman-1960- aduc în discuţie rolul posibil al *anticoncepţionalelor*. Nu s-a făcut nici o distincţie între anticoncepţionale cu *opţiune locală mecanică* (presare, inele, dispozitive intrauterine); *chimică* (diferite ovule conţinând un mediu acidifiant şi substanţe cu efect posibil iritant sau chiar coroziv) şi cu *acţiune generală*, pe bază hormonală („pilule anticoncepţionale").

Oricum, cel puţin teoretic, trebuie să includem între numeroşii factori adiţionali în procesul de carcinogeneză şi

mijloacele anticoncepţionale, ca putând juca un rol.

Există nenumărate dovezi ce identifică actul sexual ca un factor etiologic major în patogeneza cancerului cervical.

Este clasic cunoscută observaţia lui F.Gagnon, care a studiat certificatele de deces la 13.000 călugăriţe din Quebec-ul francez şi nu a găsit nici un cancer cervical.

J.T.Nix a studiat foile de observaţie şi protocoalele necroscopice la 100.000 călugăriţe catolice din SUA şi a găsit doar un singur caz de cancer cervical la o femeie de 93 de ani.

Unii autori atrag atenţia asupra procesului semnificativ mai crescut al bolnavelor cu cancer cervical care prezintă în antecedente *infecţia luetică*. Moghişi-1968- arată însă, că nu boala venerică explică riscul crescut de îmbolnăvire, ci împrejurările social-economice care au dus la contractarea acestei infecţii şi care sunt „vinovate" şi de aportul acelor factori, ce au un rol recunoscut în geneza cancerului colului uterin.

Din studiile epidemiologice efectuate în diverse zone ale lumii, unde caracteristicile zonale infecţioase sau neinfecţioase cu risc pentru cancerul de col uterin sunt diferite, se remarcă faptul că vârsta tânără de începere a vieţii sexuale poate constitui un element important de predicţie.

Două caracteristici comportamentale sexuale au variat de-a lungul timpului în populaţiile cu risc scăzut sau ridicat:

- *vârsta debutului activităţii sexuale;*
- *numărul de parteneri sexuali.*

Se consideră că riscul este mai mare pentru femeile a căror viaţă sexuală a început în preajma menarhei, faţă de cele cu mai mulţi parteneri.

Riscul descreşte gradat spre un platou ce exprimă debutul vieţii sexuale între 20 şi 23 de ani. Vârsta aceasta poate reprezenta descreşterea riscului transformării neoplazice

a epiteliului cervical care e legat de maturarea zonei de transformare a cervixului.

Viaţa sexuală precoce determină blocarea suprarenalei în favoarea maturării funcţiei ovariene.

Acest dezechilibru adreno-ovarian ar putea avea o relevanţă etiologică pentru neoplazia cervicală. În absenţa androgenilor suprarenali, estrogenii endogeni îşi intensifică acţiunea asupra maturării epiteliului cervical.

Mediul hiperestrogenic va induce ireversibil hiperplazia şi cornificarea la vârsta adolescenţei.

Este foarte probabil ca aceste modificări să constituie suportul displaziilor şi carcinoamelor în situ sub influenţa acţiunii nebalansante a estrogenilor ovarieni. Ipoteza aceasta este susţinută de faptul că incidenţa carcinoamelor în situ e maximă în jurul vârstei de 35 ani şi devine neglijabilă după menopauză.

Acest factor este considerat relevant pentru luarea în evidenţă şi includerea în programelor preventionale şi de depistare activă a cancerului de col uterin datorită unei sensibilităţi particulare a mucoasei cervicale la această vârstă(in special pentru infecţia cu virusul Papilloma), prin lipsa unei maturizări complete.

Există nenumărate dovezi ce identifică actul sexual ca un factor etiologic major în patogeneza cancerului cervical, şi mai ales la vârste tinere.

Frecvenţa raporturilor sexuale şi mai ales expunerea la mai mulţi coitali, constituie, de asemenea, un factor crescut de risc, astfel, incidenţa NIC şi a CI este de 10 ori mai mare la prostituate faţă de incidenţa medie a unei populaţii.

Expunerea la vârste tinere la mai mulţi parteneri *„poluare sexuală"*(I. Chiricuţă) creşte riscul infecţiilor virotice ale epiteliilor sensibile la carcinogeni (bazal, cilindric şi celulelor

„de rezervă") care nu sunt maturizate morfologic şi funcţional.

Sexualizarea precoce,înaintea vârstei de maturizare a epiteliilor cervicale sensibile este mai frecvent urmată de apariţia NIC şi a carcinoamelor invazive la vârste mai tinere.

Creşterea frecvenţei la vârste peste 20 de ani poate fi atribuită activităţii sexuale şi debutului tot mai precoce al vieţii sexuale.

Relaţia cu vârsta precoce a primului raport sexual s-a postulat că reflectă susceptibilitatea crescută a colului la influenţele carcinogene la vârstele tinere (de exemplu în timpul adolescenţei când există un risc maxim de apariţie a metaplaziei sciamoase imature)[Singer a., 1975].

Unul din factorii de risc în cancerul de col uterin este reprezentat de aspectul instabilităţii vieţii sexuale, în cadrul căreia numărul partenerilor poate deveni un element important.

Riscul de apariţie a cancerului de col uterin creşte odată cu numărul partenerilor sexuali. Adolescentele cu vârsta cuprinsă între 13 şi 18 ani, care au parteneri sexuali multipli, prezintă un risc mai mare pentru infecţia HPV, comparativ cu subiecţii de aceeaşi vârstă care au avut un singur partener.

Şi comportamentul sexual al partenerului influenţează riscul. Identificarea bărbaţilor care au avut mai mult de o parteneră dezvoltă ideea etiologiei transmisă sexual a neoplasmului cervical. Această creştere a riscului pentru cancerul cervical asociat cu multiple partenere nu este valabilă în cazul în care s-au folosit prezervative.

Numărul mare de partenere sexuale al soţilor constituie un factor de risc pentru cancerul de col uterin pentru soţiile acestora.

Alţi parametrii legaţi de sexualitate precum: *frecvenţa coitului, instabilitatea maritală şi despărţirile* sunt dificil de evaluat

în ceea ce priveşte legătura lor cu cancerul de col uterin.

2.4. ROLUL NAŞTERILOR, AL ASISTENŢEI OBSTETRICALE DEFICITAR ŞI AL AVORTURILOR

Creşterea incidenţei cancerului cervical în asociere cu creşterea parităţii a fost considerată a fi reflecţia activităţii sexuale şi a vârstei primului contact sexual.

Creşterea susceptibilităţii poate sugera alterarea statusului nutriţional, efectul hormonilor asupra cervixului sau asupra expresiei HPV, sau efectul traumatismului asupra epiteliului cervical în timpul delivrării.

Numeroase observaţii arată faptul ca frecvenţa neoplasmului cervical este mai mare la femeile care au avut copii decât la nuligeste, la cele care au avut mai mulţi copii decât la cele care au avut mai puţini.

Unele studii sugerează ca vârsta la care apare prima sarcină şi nu numărul de sarcini este cel mai important factor de risc. Există o relaţie foarte strânsă între cancerul invaziv şi vârsta tânără la prima naştere relaţie ce pare interdependentă cu vârsta precoce a debutului sexual, prezenţa HPV şi naşterile ulterioare.

Sarcina reprezintă o stare de depresie imunologică care favorizează manifestarea subclinică sau clinică a infecţiei cu HPV şi de asemenea o situaţie fiziologică care obligă pacienta să se prezinte la ginecolog.

Aceşti parametri pot juca un rol aparte în incidenţa cancerului cervical, mai ales la adolescente. Afirmaţia se bazează pe analize statistice care au arătat că sarcina şi

naşterea la vârste tinere (14-20 ani) constituie un factor de risc prin complexul hormonal gravidic posibil co-carcinogen, dar mai ales prin infecţii virotice şi traumatismul cervical într-o zonă de transformare larg imatură, de interferenţă cilindro-pavimentoasă.

Prezenţa unui număr mare de sarcini în antecedente sau absenţa acestora, ar putea influenţa starea de risc în cancerul de col uterin.

Studiind *numărul mediu al naşterilor*, s-a constatat că indiferent de grupa de vârstă, în mod constant, la lotul de femei cu cancer, frecvenţa naşterilor a fost mai ridicată decât la martore.

Referitor la femeile cu sarcini multiple un procent mai mare provine din mediul rural. De aici concluzia că sarcinile multiple în condiţiile în care sunt luate în consideraţie ca factori de risc pentru cancerul de col uterin, acţionează mai puternic în mediul rural decât cel urban, aceasta probabil datorită asistenţei la naştere de o calitate inferioară celei din mediul urban.

În unele studii de detecţie a HPV-ului a fost demonstrată creşterea incidenţei în timpul sarcinii comparativ cu perioada nepuerperală, reflectând o creştere a imunităţii mediate celular.

De asemeni, un efect direct al sarcinii asupra epiteliului cervical vulnerabil a fost sugerat ca rezultat a instabilitătii oncogenelor HPV indusă de progesteron.

Această instabilitate a genomului viral poate facilita integrarea ADN-ului viral în genomul gazdei, promovând progresia spre malignitate.

Şi factorii nutriţionali din timpul sarcinii pot fi corelaţi cu susceptibilitatea epiteliului cervical, deoarece sarcina este cunoscută ca o stare cu depleţie de folaţi. Această combinaţie

între creşterea expresiei HPV şi creşterea vulnerabilităţii zonei de transformare poate explica creşterea riscului neoplaziei cervicale asociată cu creşterea parităţii.

Majoritatea autorilor, socotesc că, de fapt, calitatea precară a asistenţei la naştere(naşteri neasistate sau prost asistate, rupturi
şi dilacerări ale colului neobservate şi nesuturate, vindecate prin cicatrici vicioase etc.) este cea care constituie, factorul de risc legat de puerperalitate.

Pericolul este cu atât mai mare cu cât naşterea survine la vârste mai tinere, când aparatul genital feminin nu a ajuns încă în deplină maturitate.

În privinţa *avorturilor* nu se stabilesc diferenţe semnificative între femeile bolnave şi martore.

Din constatările prezentate în legătură cu sarcinile, naşterile, calitatea asistenţei obstetricale şi avorturile, rezultă în mod elocvent că antecedentele obstetricale ale bolnavelor cu cancer sunt, sub numeroase aspecte, semnificativ mai bogate decât la martore, dar că nu atât numărul naşterilor este cel care creează o situaţie de risc crescut de îmbolnăvire cât calitatea scăzută a asistenţei la naştere.

Neoplasmul cervical apare însă şi la femei care au născut prin secţiune cezariană sau la care colul uterin a rămas îndemn post-partum şi unde rolul factorului traumatic cicatricial lipseşte.

În aceste cazuri intră desigur în discuţie unul sau mai mulţi factori extrinseci.

2.5. ROLUL FACTORILOR ENDOCRINI - încă din 1938, Gardner a demonstrat experimental că administrarea prelungită de estrogeni ar produce cancere al colului uterin la şoareci, animale la care această localizare neoplazică nu apare în mod spontan.

Royd -1963, studiind o serie de factori etiologici ai cancerului colului uterin, socoteşte că în cazurile care naşterile au decurs în condiţii de asistenţă obstetricală optimă, factorul traumatic şi cicatricial fiind redus la minimum, ar intra în discuţie mai mult o stimulare hormonală legată de fecundare şi de evoluţia naşterii.

În favoarea unui factor hormonal se poate aduce şi argumentul *vârstei*, care plasează incidenţa de vârf a cancerului invaziv între 40 şi 59 de ani, perioade în care au loc profunde perturbaţii hormonale pre- şi postmenopauzice.

La această vârstă asistăm la un declin treptat al secreţiei progesteronice cu persistenţa şi chiar cu creşterea celei estrogenice, în orice caz cu preponderenţa acesteia, în cadrul echilibrului hormonal destul de instabil în premenopauză.

Se consideră însă că modificările locale, care preced uneori mulţi ani apariţia cancerului invaziv, sânt în mare măsură rezultanta unor multipli factori traumatici, infecţioşi, carcinogeni, chimici sau virali etc.

Saltul calitativ al trecerilor de la cancerul preinvaziv spre cel invaziv, care se produce de obicei între 40-49 ani, poate să fie tocmai expresia intervenţiei unor factori adiţionali, de ordin general sau local, acceptându-se ca instabilitatea hormonală şi hiperestrogenia din perioada premenopauzei poate să reprezinte un asemenea factor.

2.6. ROLUL VÂRSTEI – în cadrul studiilor de epidemiologie a cancerului unul dintre primii factori cercetaţi (fără îndoială datorită accesibilităţii lui) a fost *vârsta*.

În procesul de cancerizare a colului uterin, vârsta ca factor intrinsec acţionează nu numai prin tulburările hormonale de o deosebită varietate din perioada premenopauzei, ci şi prin modificările structurale legate de procesul de involuţie şi senescenţă biologică a organului.

Nici o vârstă nu este scutită de apariţia cancerului cervical, dar există o anumită perioadă mai susceptibilă pentru această maladie.

Vârsta reprezintă un parametru important al urmăririi indicatorilor epidemiologici în cancerul colului uterin.

Se consideră, în general, că între 35 şi 60 de ani se grupează majoritatea cazurilor de îmbolnăvire prin cancer a colului uterin.

Lans-Claypon-1927, citat de Quinlivan, arată că la fete şi femei tinere apariţia lui e excepţională şi că după 60 de ani, incidenţa este tot mai rară cu cât vârsta înaintează.

O serie de studii mai noi (Field şi colaboratorii, Snyder şi colaboratorii, Feldman şi colab., 1976 şi Kubista şi colaboratorii., 1977), au comunicat creşterea îngrijorătoare a incidenţei NIC la tinere sexualizate sub vârsta de 20 de ani.

Preocuparea privind incidenţa în funcţie de vârstă nu are numai o importanţă teoretică ci şi una practică.

Dacă în primul caz, raportarea la vârsta de apariţie poate să stabilească anumite corelaţii cu statusul endocrin, cu puerperalitatea şi cu toţi acei factori la care intervine şi elementul *timp*, în al doilea caz, ajută la stabilirea unei perioade din viaţa femeii, în care aceasta este mai expusă riscului de îmbolnăvire şi ca atare asupra acestei perioade trebuie să se

concentreze acţiunile de profilaxie şi depistare.

Majoritatea studiilor asupra repartizării după vârstă arată că între 30 şi 70 de ani este cuprinsă imensa majoritate a cazurilor de cancer al colului uterin şi ca o consecinţă practică, extrem de importantă, *asupra acestei perioade de vârstă trebuie să se concentreze aproape exclusiv efortul specialiştilor în cadrul oricărei acţiuni de depistare.*

O atenţie deosebită trebuie acordată decadelor de vârstă, 60-69 de ani, deci *vârsta mai înaintată*, şi 30-39 de ani, deci *vârsta mai tânără.*

În procesul de cancerizare a colului uterin, vârsta, ca factor intrisec, acţionează nu numai prin tulburările hormonale, de o deosebită varietate în perioada premenopauzei, ci şi prin modificările structurale legate de procesul de involuţie şi senescenţă în intimitatea căruia un rol extrem de important îl joacă factorul genetic.

2.7. ROLUL FACTORILOR GENETICI - problema transmiterii ereditare a unei anumite predispoziţii, ca şi studiul unor aspecte de cito-genetică, reprezintă domenii de avangardă în cercetarea biologiei cancerului colului uterin.

Investigaţiile efectuate în acest scop au purtat în mod firesc amprenta posibilităţilor tehnice şi a concepţiilor legate de anumite etape, astfel rezultatele cercetărilor au uneori un caracter
contradictoriu şi este departe de a se fi realizat formularea unei opinii unitare, deplin fundamentată ştiinţific.

Acest lucru se datoreşte în parte şi faptului că existenţa unor factori genetici ereditari nu totdeauna apare evidentă ca în cancerul mamar sau gastric, unde la progeni se constată o eriditate încărcată prin neoplasme de aceeaşi localizare.

Cercetările privind existenţa unui factor familial în

cancerul colului uterin au mers pe linia studierii statistice a incidenţei cancerului la ascendenţi, în comparaţie cu loturi martore.

În ultimii ani problema factorul genetic în cancerul colului uterin a fost abordată cu ajutorul unei metodologii de cercetare de o fineţe mult mai mare decât studiile statistice asupra rolului eredităţii.

Este vorba de metode de *citogenetică*, cuprinzând analiza cromozomială şi microspectrofotometria, pentru studiul cantitativ al ADN-ului.

2.8. ANALIZA CROMOZOMIALĂ
(studiul cariotipului)

În ciuda unor considerabile dificultăţi tehnice, în ultimul timp s-a reuşit caracterizarea cromosomială a unui număr relativ mare de tumori solide umane cu diferite localizări printre care şi cancerul colului uterin şi displaziile de diferite grade.

În felul acesta citogenetica a adus considerabil aport teoretic la fundamentarea ipotezei filiaţiei posibile - *displazie-CIE- cancer invaziv-* precum şi unul practic, în orientarea terapiei displaziilor în funcţie de potenţialul acestora de a se transforma în cancer.

Jones şi colaboratorii-1968, consideră că identificarea unei clone de celule cervicale prezentând aneuploide înseamnă malignitate, indiferent dacă materialul analizat îndeplineşte sau nu criteriile histopatologice considerate necesare pentru definirea neoplaziei, dezvoltând astfel conceptul de „*malignitate la nivel cromosomial*”.

Aceste celule alterate pot să nu se dezvolte în continuare, iar clona să se piardă, pot să-şi menţină tendinţa la diferenţiere spre suprafaţă, realizând în continuare aspectul unei displazii sau pot să evolueze spre un carcinom intraepitelial.

2.8.1. În carcinoamele intraepiteliale (CIE) se observă o distribuţie largă a numărului de cromosomi atât în regiunile hiperploide (conţinând mai mult de 46 de cromosomi), cât şi în cele hipertetraploide (conţinând mai mult de 92 de cromozomi).

În comparaţie cu tumorile invazive, un număr considerabil de CIE nu prezintă cifre modale distincte, cu alte cuvinte, nu se observă o concentrare a numărului de cromosomi la o anumită cifră.

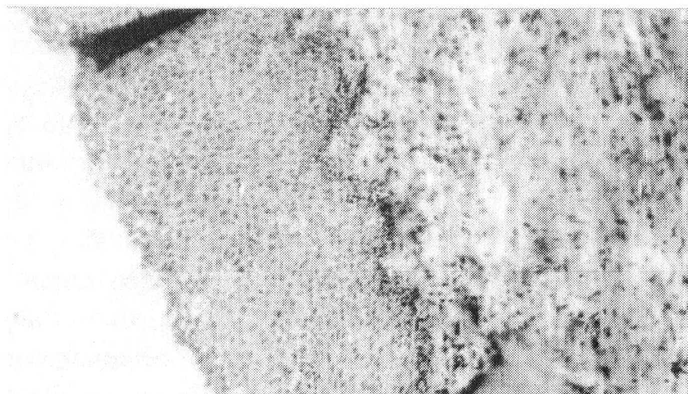


Figura nr. 2. Carcinom intraepitelial. Displazii care ocupa intreaga grosime a epiteliului scuamos corespunzatoare diagnosticului de CIN III sau H-SIL (HE x20). Colectia personala.

Dannhard şi colaboratorii-1970, studiind cariotipul celular în displazii, în CIE şi în cancerul invaziv atrag şi ei atenţia asupra existenţei unui *cromosom marker din grupa A*

neobişnuit de mare.

Făcând o investigaţie în literatură ei constată prezenţa cromozomului marker la 17,7% din displazii, la 19,3% din CIE şi 72,7% din carcinoamele invazive.

Constatarea că frecvenţa cromosomului marker este de aproximativ de 4 ori mai mare în cancerul invaziv decât în CIE ne apare extrem de semnificativă, ea exprimă proporţia în care apreciază evoluţia CIE spre cancerul invaziv aducând astfel un argument hotărâtor în etichetarea cromosomului marker ca o anomalie cu deosebită importanţă în procesul de carcinogeneză.

2.8.2. În carcinoamele invazive se întâlnesc cifre modale diferite, ceea ce sugerează că invazia este asociată cu selectarea anumitor tipuri de celule din populaţia heterogenă a CIE.

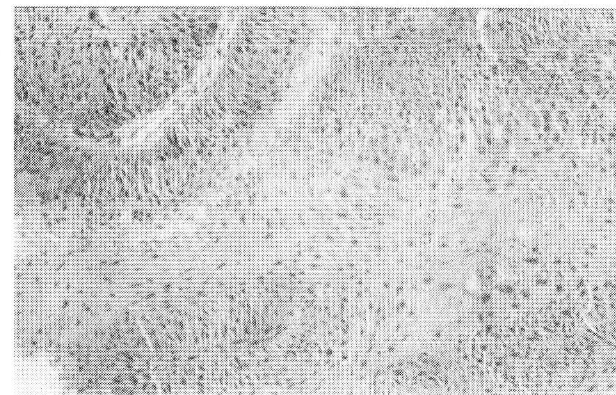


Figura nr. 3.- Carcinom scuamos invaziv. Populatie tumorala heterogena, cu celule mici, nekeratinizate si central celule poligonale, acidofile (HE x20). Colectia personala.

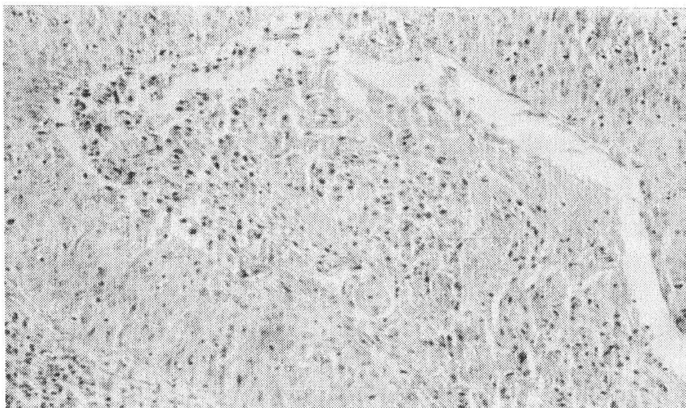


Figura nr. 4 Carcinom invaziv. Necroza tumorala – aspect frecvent în carcinoamele scuamo-celulare invazive. (HE x20). Colectia personala.

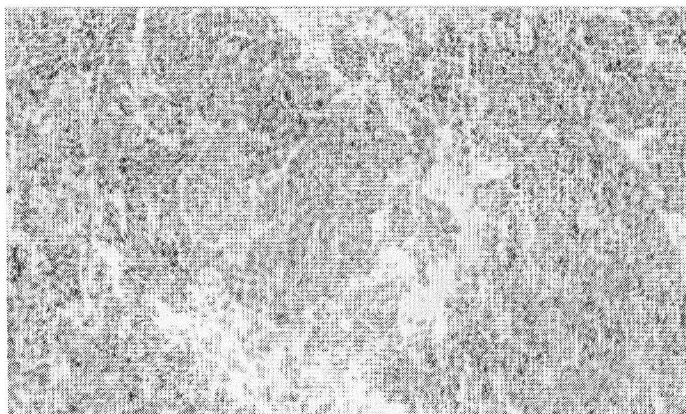


Figura nr. 5- Carcinom de col slab diferentiat, cu celule mici. Celule mici, slab diferentiate, dar organizate in plaje similare tipului diferentiat (HE x20). Colectia personala.

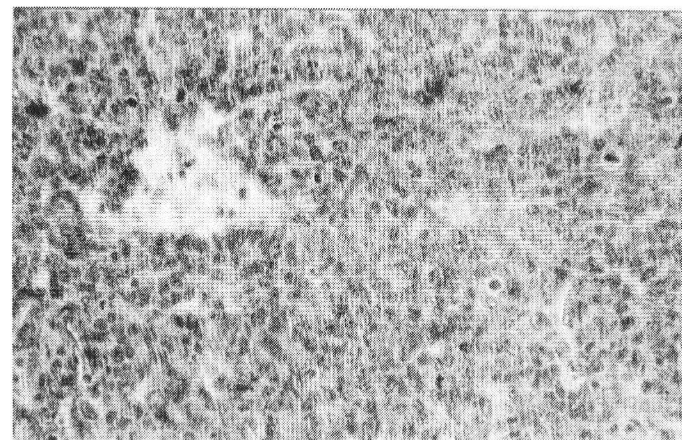


Figura nr. 6 Carcinom de col slab diferentiat. Detaliul evidentiaza mitoze atipice si relativa monotonie a aspectului citologic (HE x40). Colectia personala.

Multe carcinoame intraepiteliale sunt aproape tetraploide, în timp ce tumorile invazive apar mai frecvent aproape diploide sau aproape triploide.

2.8.3. În sfârşit, ***în cancerele preinvazive*** nu pare să existe o reducere a proporţiei de cromosomi din grupele D, B şi G observată în carcinoamele invazive.

Excepţie de la datele de mai sus fac rezultatele cercetărilor lui Richart şi Wilbanks-1966, care, apelând la metoda culturilor de ţesuturi evidenţiază cariotipuri normale la 13 din 14 CIE.

Se pare că în condiţii de cultură celulele diploide ar fi avantajate selectiv, ceea ce ar explica lipsa celulelor cu cariotipuri anormale.

Diverse studii sugerează faptul că neoplasmele invazive se dezvoltă printr-un proces de evoluţie clonală, care începe

de obicei într-o arie de *„atipie"*. In acest sens pledează şi prezenţa unor cromosomi markeri asemănători în unele cazuri de displazie, CIE şi carcinom invaziv.

Invazia histopatologică se traduce citogenetic prin modificări cromosomiale complexe, numerice şi structurale care se adaugă leziunii cromosomiale iniţiale.

Cercetări *microspectrofotometrice* pe secţiuni colorate cu Feulgen permit stabilirea cantităţii de ADN din nucleu, dependentă de numărul de cromozomi din celulă; raportul valorilor ADN-ului este 1:2:4, după cum celula este hiploidă, diploidă sau tetraploidă.

Studiile efectuate pe materialul provenit de la paciente cu leziuni ale colului uterin mergând de la displazie la cancer utilizând determinări microspectrofotometrice, au demonstrat creşterea excesivă a conţinutului de ADN pe măsură ce displazia se transformă în cancer invaziv, prin intermediul stadiului de CIE.

Studii de histoautoradiografie au dus la concluzia că timpul de dublare al ADN este mai lent în celulele displazice decât în cele normale, contrar concluziilor pe care le sugerează numărul crescut de mitoze în displazii.

Rezultă de aici că multe din mitozele întâlnite în displaziile cervicale reprezintă mitoze abortive, efecte ale unui metabolism patologic, lent.

Acest metabolism patologic se traduce prin apariţia de nuclei hipercromi, binucleaţi, şi prin mitoze atipice, expresie a unor citochineze blocate.

Deci la nivelul displaziilor s-ar produce selecţia celulelor care vor da naştere cancerului, din cadrul unui număr mai mare de celule cu metabolism nuclear alterat.

Încercând o sinteză a achiziţiilor moderne în domeniul cercetării factorilor genetici, studiul cariotipului şi rolul

eredităţii în carcinogeneza neoplasmului colului uterin se poate conchide următoarele:

Se admite azi aproape unanim că apariţia celulei canceroase este rezultatul unei mutaţii genetice (Boyd-1963; Burnett-1964; Hordfal-1963; Zilber-1963, citaţi de Chiricuţă).

Labilitatea genelor, stare care facilitează apariţia neoplaziei, poate fi moştenită sau câştigată sub influenţa unor factori mutageni ce acţionează asupra materialului genetic celular, la nivelul unui anumit organ sau a întregului organism.

În ultimile localizări ale cancerului (mamelă, stomac, colon, corp uterin etc.) s-a constatat că există o ereditate canceroasă în sensul că în pedigree-ul acestor bolnavi se găsesc antecedente neoplazice încărcate.În cancerul colului uterin această tendinţă este mult mai vag exprimată, chiar faţă de cancerul corpului uterin.

Faptul ca nu se poate afirma cu certitudine realitatea unei transmiteri ereditare a predispoziţiei pentru cancerul colului uterin nu înseamnă că în producerea acestuia e exclusă o componentă genetică.

Instabilitatea materialului genetic, tendinţa la mutaţii, poate fi declanşată de celulele epiteliului cervical şi de o serie de *factori extrinseci* (smegmă, posibil un virus, condiţii igienice nefavorabile, cicatrici vicioase ale colului, anumite displazii cervicale etc.) sau *intriseci* (dereglări hormonale, senescenţa progresivă a colului uterin care la menopauză poate fi considerat un organ „îmbătrânit").

Rezultă faptul că în unele forme de displazii apare cromosomul marker, caracteristic cancerului colului uterin. Faptul că acest cromosom marker apare mult mai frecvent în celulele neoplazice reprezintă un argument important în

favoarea existenţei unei componente genetice în carcinogeneza cervicală.

Un argument în favoarea factorului genetic este şi cantitatea crescută de ADN în unele displazii agravate în raport cu colul normal sau displaziile simple, tendinţă şi mai net manifestă în celulele neoplazice care au un conţinut maximal de ADN (verificare cito-histo-fotometrică).

Ipotetic se susţine că unele femei care au în celulele epiteliului cervical un cariotip cu cromosomi markeri (de exemplu cromosomul Api) au o predispoziţie crescută spre cancerizarea colului

Regretabil este că tehnic, în stadiul actual al cunoştinţelor, nu se poate încă verifica existenţa acestor markeri deoarece în celulele colului uterin normal nu pot fi găsite suficiente celule în mitoză pentru a efectua un cariotip valabil.

În schimb în displazii şi mai ales în cancerul constituit, unde numeroase celule sunt în mitoză, determinarea cariotipului este perfect posibilă.

Interesant este că au fost descrise două tipuri de displazii, cu şi fără cromosomi markeri.

Tot ipotetic se susţine că vor evolua spre cancerizare numai acele displazii care prezintă deja *„saltul malignizării cromosomiale"*, adică acelea care au cromosomul marker; lucrarea lui Dehnhard care face o sinteză a literaturii în această privinţă aduce argumente remarcabile.

Din toate aceste studii privind unele aspecte citogenetice ale epiteliului cervical benign, premalign şi malign, rezultă în mod evident, faptul că prezenţa unor factori genetici în dezvoltarea cancerului colului uterin este din ce în ce mai net dovedită.

Aceste modificări, care premerg apariţia anomaliilor

histopatologice, sunt fără îndoială reversibile (prin stingerea clonei celulare anormale) într-un însemnat număr de cazuri.

Dacă factorii care le-au generat, intriseci sau extrinseci, continuă să-şi exercite acţiunea, procesul de malignizare îşi poate urma cursul până la apariţia cancerului manifest.

2.9. FACTORUL HORMONAL ÎN UNELE NEOPLAZII CERVICALE ŞI VAGINALE

Sexualizarea precoce, înaintea vârstei de maturizare a epiteliilor cervicale sensibile este mai frecvent urmată de apariţia NIC şi a carcinoamelor invazive la vârste mai tinere.

Riscul oncogen al folosirii îndelungate a contraceptivelor orale este mult controversat.Mai multe studii au constatat o incidenţă crescută a displaziilor la femei care au folosit contraceptive orale.(Aksu G., M. Fayda, M. Saynak, G. Tore, C. Alatli - Journal of Gynecological Cancer 2006 16:2 934).

Această diferenţă a riscului de cancer cervical a fost atribuită atât caracteristicilor de comportament sexual cât şi unui posibil efect direct al contraceptivelor orale(CO) pe epiteliul metaplazic cervical.

Femeile ce consumă contraceptive orale în mod frecvent sunt supuse mai des screening-ului, crescând posibilitatea de detecţie a leziunilor cervicale preinvazive. Dar ele nu folosesc metode de barieră, crescând riscul expunerii la agenţi carcinogeni transmişi pe cale sexuală.

Spre deosebire de creşterea accentuată a riscului de cancer cervical în cazul fumătoarelor riscul de CIN este mai mic. Această discrepanţă poate fi explicată prin potenţialul

biologic al CO de a accelera progresia leziunilor preinvazive spre cancerul cervical.

Încă nu a fost demonstrat efectul posibil al CO asupra epiteliului cervical ceea ce ar putea influența riscul cancerului de col uterin. La unele femei riscul poate fi crescut de activitatea CO asupra proceselor metaplazice imature.

De asemenea CO scad nivelurile de folat sanguin cauzând modificări megaloblastice în celulele epiteliale cervicale și conducând spre incidenței CIN și cancerul cervical.

Asocierea relativ precară dintre CO și cancerul cervical nu este suficient de puternică pentru a recomanda stoparea consumului de contraceptive orale la femeile diagnosticate cu boli premaligne. Este posibil ca agenții contraceptivi să intervină în stadiile mai avansate ale carcinogenezei.

Date din literatură relevă un risc ușor mărit de cancer de col la persoanele care utilizează cantracepțiile hormonale-fie prin modificarea poziției joncțiunii scuamocilindrice, fie prin modificarea comportamentului sexual. (Edel D.A., van Os W.A. –1997, Thomas D.B., Ray R.M.:Am J.of Epidemiology, 1996, 144(3), 281-289.)

Pe de altă parte contraceptivele orale (utilizate peste 5 ani) ar crește riscul de cancer cervical chiar și după îndepărtarea statistică a altor factori posibil convergenți, ca de exemplu comportamentul sexual, în special pentru adenocarcinom.

Mecanismul ar putea fi amplificarea transcripției virusului HPV și transformarea celulelor infectate cu HPV (regiunile din genom care controlează aceste mecanisme având receptori hormonali pentru estrogeni și progesteron).(Brinton, 1991).

Sarcina la teenagers prin complexul hormonal gravidic, infecții și traumatism, are, de asemenea, o incidență statistică ulterioară de NIC și CI cu o frecvență crescută.

În ultimele 2 decenii a stârnit o mare vâlvă în SUA, apariția unui val epidemic de cancere cu celule clare(clear cell adenocarcinoma), localizate pe vagin și colul uterin la fete, adolescente și femei tinere, a căror mame au fost tratate în timpul sarcinii cu estrogeni sintetici nesteroizi de tip DES (dietilstilberstrol), dar și cu dienestrol și hoexestrol, mai ales în timpul primelor 6-8 săptămâni de gestație.

Aceste tratamente au fost propuse de G.W.Smith, în 1948 pentru prevenirea avorturilor și a nașterilor premature habituale.

Cantitățile administrate la gravide au fost variabile (între 300 și 18.200 mg) în doze progresive, începând cu 6-8 săptămâni de gestație și din investigațiile efectuate de Herbst și colaboratorii, în 1977 în două mari centre din SUA și a 40 firme de medicamente cam 10^7 gravide au primit DES, cu o incidență maximă în anii 1951-1953.

Primele cazuri de ACC au fost semnalate în anul 1965 și apoi numărul acestora înmulțindu-se, s-a constituit un registru care a acumulat 170 cazuri în 1972(100 cu localizare vaginală și 70 cervicale); în 1977 numărul lor era de 302 și în 1980 de 330.Vârsta incidenței maxime este de 19 ani, cu limite între 7 și 28 ani.

În anul 1971, FDA a interzis folosirea acestor hormoni la gravide și în anul 1979 OMS a recomandat evitarea administrării hormonilor estrogeni în sarcină.

Mai frecvent decât ACC s-a găsit o adenoză vaginală și cervicală la tinere expuse la DES și unii autori au susținut filiația leziunilor. Herbst, consideră riscul de ACC la tinere DES expuse intrauterin de 0,7-1,4%.

Unele date sunt şi mai alarmante: Mattringly şi colaboratorii constată în 1976, la tinere DES expuse, o creştere a incidenţei carcinoamelor scuamoase la 1,42% şi a displaziilor la 12,85%.

S-a susţinut şi o creştere a incidenţei altor neoplazii genitale la fete DES expuse şi anume carcinoamelor ovariene şi mamare.

Se crede că DES şi congenerii săi ar bloca alunecarea plăcii vaginale a sinusului urogenital şi acoperirea treimii superioare a vaginului şi exocolului de provenienţă mulleriană cu epiteliu pavimentos.

Estrogenii nesteroizi ar putea acţiona şi prin blocarea mecanismului de contact care reglează creşterea normală celulară şi direct cu agenţi carcinogeni sau indirect, ca şi cocarcinogeni asociaţi cu factori virotici sau spermatici, acţionând asupra unor celule multipotenţiale ar genera forme variate de cancere cervicale după o latenţă de 14-22 ani.

S-a insistat asupra efectelor estrogenilor sintetici nesteroizi deoarece sunt primii carcinogeni hormonali cunoscuţi transmişi transplacentar.

2.10. NIC, CI ŞI FUMATUL

Clarke şi col. (1985) au constatat un risc crescut (risc relativ 3,2) de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN) şi de cancer invaziv (CI) la fumătoare.

După de Vet şi col. (1994) gradul de risc este dependent de numărul ţigărilor fumate, dar nu şi de durata mai lungă a fumatului. Totodată gradul de risc scade la

femeile care s-au lăsat de fumat cu 10 ani mai înainte. Debutul fumatului la vârstă mai mică nu creşte riscul de displazie.

Luesley şi col. (1994) observă o strânsă asociaţie între fumat şi neoplazie intraepitelială de grad mare (CIN 3) la femeile ce au prezentat o discarioză moderată în frotiurile citologice.

Becker şi col. (1994) emite ipoteza care implică fumatul ca un factor etiologic în dezvoltarea displaziilor cervicale de grad înalt, constatând diferenţe etnice între diferite grupe populaţionale.

Aşa cum am menţionat mai sus, după Kohler (1994) fumatul ar potenţa acţiunea cancerigenă a contraceptivelor orale.

Se discută actualmente acţiunea carcinogenă directă a unor componenţi ai fumului de ţigară, dar se admite că aceştia ar determina o depresie a sistemului imun, condiţie în care o mare varietate de agenţi transmişi sexual ar fi responsabili de proliferarea celulară anormală.

De aici şi numeroasele cercetări care susţin intervenţia unor factori de risc cumulaţi: fumat, sexualizare precoce, parteneri coitali multipli, folosirea de contraceptive orale etc. (de Vet şi col., 1994, Wang şi col., 1994, Garzetti şi col., 1995, Ursin şi col., 1996).

Este posibilă o acţiune directă carcinogenă a unor componenţi ai fumului de ţigară sau aceştia ar putea deprima un mecanism imun permiţând ca un agent transmis sexual să producă o dezvoltare anormală celulară.

Condiţiile de viaţă şi muncă, expunerea la noxe profesionale sau toxice administrate benevol (tutun, alcool etc.) se pare că reprezintă factori de risc în producerea neoplasmului de col uterin.

În literatură se citează tabagismul ca factor prim în categoria noxelor predispozante ale cancerului cervical.

Cercetările epidemiologice au implicat *fumatul de ţigarete* ca un posibil factor în dezvoltarea neoplaziei cervicale.

De asemenea, fumătoarele sunt mai susceptibili de a începe viaţa sexuală mai repede şi de a avea un număr mai mare de parteneri; o creştere semnificativă a riscului rămâne şi după eliminarea variabilelor legate de viaţa sexuală.

Riscul este asociat cu durata şi numărul de ţigarete consumate zilnic fiind de două ori mai mare la fumătoare.

Este cunoscut faptul că la femei tabagismul poate avea repercusiuni diferite asupra funcţiei de reproducere a femeii:

- ➢ tulburări ale menstruaţiei;
- ➢ triplarea riscului de infertilitate;
- ➢ avort spontan; sarcini extrauterine;
- ➢ naştere prematură, scăderea greutăţii copilului la naştere;
- ➢ deces fetal şi perinatal;
- ➢ creşterea riscului de cancer genital;
- ➢ creşterea riscului de boli cardiovasculare în asociere cu pilula contraceptivă;
- ➢ accelerarea proceselor de osteoporoză asociate menopauzei precoce.

Dacă fumatul este legat de o creştere a riscului pentru neoplazia cervicală, el poate fi implicat prin două mecanisme:

1) Detectarea de cotinină. Fenoli, hidrocarburi în concentraţii crescute în mucoasa cervicală a femeilor fumătoare stabilindu-se astfel prezenţa de carcinoizi chimici în mediul cervical; a fost

demonstrată activitatea mutagenă a acestor compuşi la nivelul celulelor cervicale, acţiune similară celei observate în ţesutul pulmonar.

2) Fumatul ţigaretelor scade semnificativ densitatea şi funcţia celulelor Langerhans, celule prezentatoare de antigen ce au o mare importanţă în imunitatea mediată celular. Aceasta descreştere a fost găsită atât în epiteliul cervical normal cât şi în CIN. Totodată fumatul provoacă alterarea microvascularizaţiei stromei cervicale şi carenţe în vitamina A

Totuşi doar prezenţa acestor mecanisme nu pare a fi suficientă pentru a cauza cancerul cervical de vreme ce femeile ce fumează doar sunt celibatare nu prezintă un risc crescut.

Cel mai important efect al cofactorilor, cum este şi fumatul poate fi influenţarea imunităţii mediate celular cu efecte asupra supresiei permanente sau eliminării de HPV.

Există dovezi care atestă faptul că fumatul predispune la infecţia cu HPV. Fumatul joacă un rol în etiologia cancerului de col uterin, probabil în interacţiune cu infecţia HPV.

Se discută actualmente acţiunea carcinogenă directă a unor componenţi ai fumului de ţigară, dar se admite că aceştia ar determina o depresie a sistemului imun, condiţie în care o mare varietate de agenţi transmişi sexual ar fi responsabili de proliferarea celulară anormală.

Spre deosebire de cancerul ovarian, în cancerul colului uterin nu există date privind o susceptibilitate genetică la factori carcinogeni.

Studiile din literatura de specialitate n-au dovedit sigur

implicarea unui factor familial în neoplasmul colului uterin inclusiv prin studii de gemene univiteline şi de grupe sanguine.

Analize privind sinteza ADN, numărul cromozomilor şi anomalii structurale ale unora din aceştia în speranţa identificării unor markeri siguri de malignitate au adus până în prezent doar date incerte privind o posibilă agregare familială a cancerului cervical.

În lumina acestor date de etiologie şi epidemiologie apare evident că procesul de carcinogeneză la nivelul colului uterin este de o mare complexitate.

Progresele obţinute însă in identificarea acestor factori au dus la elucidarea a numeroase aspecte teoretice - ceea ce ne permite din punct de vedere practic o atitudine ştiinţifică în interpretarea variatelor leziuni preneoplazice şi neoplazice incipiente ale colului uterin, ca şi în instituirea unor măsuri profilactice eficiente

2. 11. ETIOLOGIA VIROTICĂ A CIN ŞI A CANCERULUI INVAZIV

În ultimele decenii s-au adunat tot mai multe date care dovedesc că NIC şi CI sunt consecinţa unei infecţii virotice inaparente, transmise pe cale sexuală.

Nenumăratele studii au implicat *herpes virusul genital* (HVS-2) şi mai ales *papillo-viruşii* ca agenţi etiologici ai NIC şi CI.

Herpes virusul genital(HVS-2).La un screening serologic, incidenţa infecţiei cu HVS-2 este de 10% la femei aparent

sănătoase şi de 20% la ginecopate şi confirmările prin culturi cervicale la 1-2% femei.

Cu o metodă micro-RIA, Storz (1985), a identificat prezenţa unei infecţii cu HVS-2 la 5% tinere active sexual sub 19 ani şi la 27% peste 23 de ani.Incidenţa a fost de 10 ori mai mare când numărul partenerilor coitali a fost de 4 sau mai mulţi.

Studiind anomaliile citologice la femei, Josey a găsit o asociere frecventă a acestora cu infecţiile virotice cervicale, în special cu HVS-2, dar şi cu PAV, granuloma inghinalae, limfogranuloma venereum şi acestea la rândul lor, frecvent asociate cu infecţii cu treichomonas, gonococ, mycoplasme, chlamydii şi altele.

Josey a demonstrat cu o metodă serologică pentru HVS-2 prezenţa infecţiei la 56% dintre femeile cu displazii, 70% cu CIS şi 83% femei cu cancer invaziv cervical, faţă de un lot martor la care infecţia a fost prezentă numai 24%.

Naib, a constatat o infecţie cu HVS-2 de 6 ori mai frecventă la femei cu NIC, faţă de un lot martor bine selecţionat de femei sănătoase.

L.Aurelian, a demonstrat că un antigen virotic preparat din HVS-2 reacţionează pozitiv cu serul bolnavilor cu NIC. Asocierea infecţiei cu HVS-2 cu CIN şi CI a fost frecventă dacă infecţia virotică s-a produs în timpul sarcinii, sugerând un posibil factor hormonal ce-carcinogen sau intervenţia imunodepresiei gravidice. Investigaţiile în tip au sugerat că sunt necesari 5 ani de la debutul unei infecţii cu HVS-2 pentru a se produce o displazie şi 10 ani pentru un CIS.

Aurelian a demonstrat printr-o metodă de imunofluorescenţă prezenţa antigenilor de HVS-2 în celulele displazice şi canceroase şi alte studii au arătat prezenţa unor fragmente de ADN viral de transcripţie în celulele

canceroase.

Când au fost infectate cu HVS-2 culturi de celule cervicale normale, acestea au prezentat la ME modificări atipice similare cu cele din CIN şi CI.

Papylloma virusşii, CIN şi CI.-cercetările actuale par a fi centrate pe implicarea PAV în etiologia CIN şi CI.

Aşa cum s-a arătat, PAV produc modificări caracteristice proliferative ale epidermului şi mucoaselor.

La om, au fost descrise 35 de tipuri de PAV care au fost clasificate după secvenţa nucleotidelor din ADN-ul viral, prin metode de recombinare(Southern Blot Hibridisation).

Tipurile 6 şi 11 produc condiloame şi displazii benigne şi tipurile 16, 18, 31 şi 35 sunt oncogene.

Cam 102% dintre femeile active sexual au o infecţie cervicală cu PAV(Bernstein., 1985).

Examenele citologice au identificat în prezenţa infecţiei cu PAV, existenţa unei celule cu caractere bine definite, numită celulă koilocytă (Koss şi Durfee,1956).

Casas Cordero a identificat, în 1981, prin ME, particule virale de PAV în nucleii celulelor koilocyte.

Metodele de identificare cu imuno-peroxidaze cu confirmat prezenţa infecţiilor cu PAV în unele leziuni cervicale cu caractere definite citologic, colposcopic şi biopsic.

În 1981, Meisels şi colaboratorii, au stabilit relaţiile dintre condiloma atipică şi NIC, sugerând o asociere strânsă între infecţia cu PAV,CIN şi CIM, asociere cinfirmată şi de alţii(Boen şi Folks, în 1981, Fegnolia şi Ferenczi, în 1982).

Displazia cu Koilocyte se caracterizează prin prezenţa acestor celule nu numai în straturile profunde ale epiteliului

cervical, ci şi în cele superficiale, alături de alte caracteristici ale atipiei şi modificări de arhitectonică ale epiteliului pavimentos cervical.

Meisels şi Binder au definit caracterele citologice, colpos-copice şi histologice ale atipiei cu Koilocyte.

Binder, constată în 1985 că 70% dintre displazii sunt consecinţa unei infecţii cu PAV, iar Meisels chiar 95%.

Incidenţa maximă a infecţiei cu PAV este la 27 ani şi a NIC cu koilocyte la 31 ani, sugerând filiaţia leziunilor.

Au fost identificate infecţii mixte cu tipuri oncogene şi neoncogene de PAV, cu localizări pe col sau pe vulvă şi col prin metode de hibridare moleculară.

S-a observat, de asemenea, prezenţa unui virion de PAV în celulele de aspect normal histologic de la periferia unei displazii cu koilocyte (Reider, 1987) şi acest fapt furnizează o explicaţie a recidivelor ce apar după tratamentele ce se aplică în CIN (conicaţii, crioterapie, cauterizări cu laser etc).

Identificarea tipurilor oncogene de PAV (16,18,31) impune o intervenţie mai radicală faţă de 6 şi 11.

Lancaster W. şi colaboratorii, printr-o tehnică de hibridare cu ADN viral de tip 16, au identificat la 13 din 16 cancere de col şi la 3 din 6 metastaze ganglionare tumorale, prezenţa unui PAV identic cu cel din tumora primară.

Burk şi colaboratorii, în 1986, tot prin tehnici de hibridare a ADN-ului viral au identificat PAV umani tip 16 şi 18 în majoritatea leziunilor displazice şi canceroase ale colului. ADN de PAV 16,18 şi 31 nu numai că este prezent în celulele canceroase, dar este transcripţional activ şi în culturi de ţesuturi.

PAV există ca plasmide episomale în leziuni displazice şi este frecvent integrat în genomul celulelor canceroase.

Tipurile de PAV 16,18 şi 31 produc aneuploidie, mitoze anormale şi sunt definite histologic ca CIN cu koilocyte.

Tehnicile de recombinare de ADN ar putea permite în viitor selectarea cazurilor de CIN care au un potenţial evolutiv ireversibil spre malignitate de cele benigne.

Infecţiile cu PAV de tip oncogen (16,18 şi 31, 35) selectate din toate cazurile de NIC cu koilocyte, ar necesita un tratament mai agresiv, prezenţa virusului în celulele de vecinătate aparent normale, nu permite să se contureze precis leziunea prin colposcopie sau un test Lahm-Schiller.

Când sunt prezente într-un NIC cu koilocyte asocieri de PAV tip 11 sau 6 cu tipurile oncogene, conduita va fi dictată de prezenţa acestora din urmă în leziune.

CAPITOLUL III

ISTORIA NATURALĂ A CANCERULUI DE COL UTERIN ŞI IMPLICAŢIILE ÎN SCREENING

Cancerul de col este precedat de decenii de evoluţie lezională locală.

Datorită examenelor ginecologice şi frotiurilor cervico-vaginale, se poate interveni eficace în oricare din stadiile succesive: *displazie; cancer în situ; cancer invaziv.*

Studiul microscopic al celulelor prelevate prin periajul lejer al mucoasei colului cu un recoltor, permite decelarea celulelor suspecte.

Această prelevare simplă, nedureroasă durează câteva minute.

Frotiurile trebuie efectuate pe parcursul întregii vieţi sexuale a unei femei şi în continuare, până la vârsta de 65 de ani.

Multe femei consideră că supravegherea poate înceta la menopauză sau după întreruperea vieţii sexuale. În realitate, cancerele de col pot apare până la vârsta de 70 de ani şi sunt frecvente între 50-65 de ani. De aceea, depistarea trebuie continuată până la această vârstă.

Datele studiilor de cancerologie şi de epidemiologie longitudinală au conturat clar conceptul de multifactorialitate în carcinogeneză şi a desfăşurării acesteia în etape (după Berenblum):

etapa de iniţiere se instalează rapid. Ea este „memorată" ca o etapă premalignă, lentă, ce poate evolua spre o stare

malignă
ireversibilă datorită unui agent promotor care poate să nu fie carcinogen pentru celulele neiniţiate;

etapa de promovare este o etapă complementară a procesului început de iniţiator. Cele două etape sunt interdependente şi complementare.

Este foarte dificilă reconstituirea evoluţiei unei tumori la om atâta timp cât dispunem de un număr limitat de repere.

Observaţiile înregistrate în cancerele de col uterin sunt foarte complexe.

După cum susţin numeroase studii, carcinomul epidermoid al colului uterin este, în general, precedat de o etapă asimptomatică, în cursul căreia celulele modificate se limitează la epiteliul colului. Perioada aceasta până la transformarea în forme invazive poate dura chiar 15 ani.

Modificările epiteliului sunt cunoscute sub denumirea de *„leziuni precanceroase”* deoarece apar înaintea dezvoltării leziunilor finale cu certitudine malignă.

Dintre toate aceste leziuni numai un mic număr evoluează spre cancer în situ, iar evoluţia poate fi cu regresie spontană în 30-35% din cazuri(OMS) sau progresivă.De asemenea 1 din 5 sau 1 din 10 cancere în situ evoluează în final spre forme invazive.

Din momentul în care celulele maligne au devenit capabile să rupă membrana bazală şi să infiltreze ţesuturile subjacente, se instalează stadiul de evoluţie al leziunilor precursoare-cancere microinvazive.

Indiferent de modelul exponenţial sau Gompertzian, rezultatele sugerează existenţa unei lungi perioade în care tumora are o evoluţie clinică lentă ce poate dura decenii.

În cancerul de col uterin între debutul displaziei şi manifestarea clinică a cancerului pot trece 10-20 de ani de *„anomalii histologice”*.

Odată diagnosticat un CIE, nici un autor nu-şi asumă răspunderea în mod deliberat riscul de a lăsa leziunea să-şi desfăşoare evoluţia ei naturală, din dorinţa demonstrării trecerii ei spre un cancer franc invaziv. Chiar dacă ar intenţiona acest lucru, însăşi mijloacele cu ajutorul cărora ar pune diagnosticul (biopsiţia ţintită) ar îndepărta total leziunea, sau iar modifica evoluţia ei.

În practică este deficil de prevăzut comportamentul biologic al leziunilor intraepiteliale. Studii recente sugerează termenul de *„leziuni intraepiteliale”* care înglobează entităţi variate cu istorii naturale diferite.

Există leziuni cu evoluţie rapidă, fără istoric de leziuni precursoare şi leziuni cu potenţial evolutiv scăzut (CIN I) care apar mai ales la femeile în vârstă.

Testul citologic are valenţe multiple, permiţând descoperirea cancerului de col uterin, văzând acolo unde colposcopul este orb, segmentele superioare ale canalului cervical.

Suma concluziei citologice şi colposcopice decide, dacă trebuie, de unde trebuie şi cum să recoltăm biopsia.

Biopsia răspunde în modul cel mai adecvat la suspiciunile ridicate de examinările anterioare, şi în esenţă să lămurească dacă este sau nu un proces malign, şi care este gradul de invaziune .

Pentru a înţelege recomandările asupra frecvenţei screening-ului şi a grupelor de vârstă incluse este necesară cunoaşterea istoriei naturale a acestei boli.

Totul cere pasiune, dedicare de energie materială şi spirituală.

CAPITOLUL IV

STRUCTURA HISTOLOGICĂ A UTERULUI

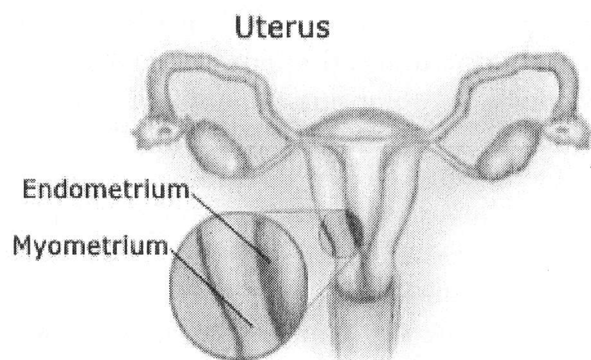


Figura nr 7.Uterul- Endometrul și miometrul

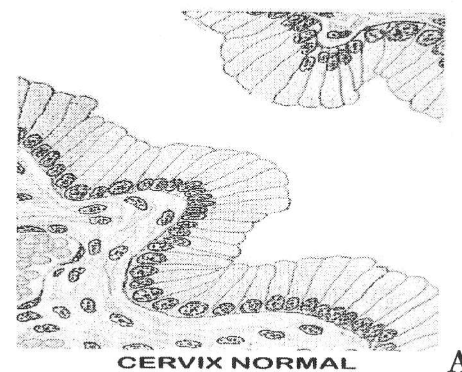
Colul uterin prezintă două regiuni distincte:*exocolul și endocolul* unite prin *joncțiunea scuamo-columnară,* nivel la care se observă frecvent metaplazia scuamoasă.

Epiteliul exocolului este stratificat pavimentos, dispus în trei zone:

bazală(profindă);
intermediară;
superficială.

Aceste straturi manifestă un proces de remaniere biologică continuă.Keratinizarea este rară.

Zona bazală este compusă din celule cubico-prismatice, perpendiculare pe lama bazală, care participă la feomenele metabolice responsabile de reînoire continuă a straturilor supradiacente.Citoplasma conține reticul endoplasmatic granular, ribosomi, aparat Golgi.



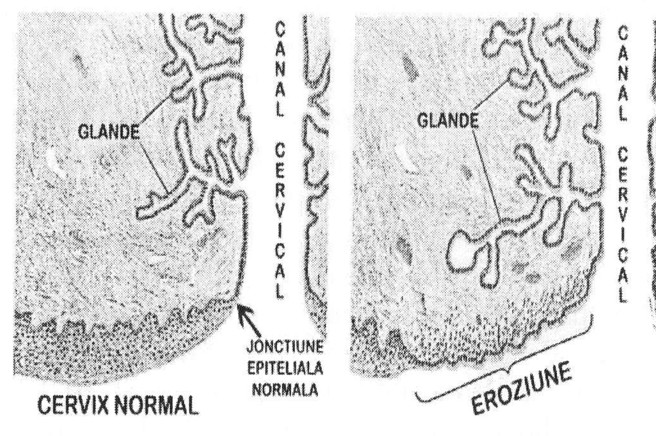


Figura nr.8. A,B. Histologia colului uterin (dupa F. Netter)

Limita dintre celulele bazale și parabazale este ondulată.

Există elemente cu aspect de filamente care participă la

realizarea legăturilor intercelulare (desmozomi).

Celulele sunt ancorate la membrana bazală prin hemidesmozomi.Membrana bazală este neîntreruptă şi separă celulele bazale de stromă.

Există unele spaţii de formă neregulată între feţele laterale ale celulelor bazale, spaţii la nivelul cărora pot migra limfocite sau macrofage.

Zona intermediară (malpighiană) este constituită din celule poliedrice, legate prin numeroşi desmozomi dispuşi perpendicular pe citoplasmă; prin aceasta divizând spaţiile intercelulare în mici compartimente.

Zona superficială conţine elemente aplatizate cu citoplasma transversată de microfilamente. Celulele superficiale conţin granule de glicogen.Această zonă este afectată de un proces (normal) de necrobioză (vacuolizare, picnoza, detaşarea desmozomilor) care conduce la descuamare.

Principala caracteristică ultrastructurală o constituie prezenţa microcrestelor ce se întind pe toată suprafaţa. Aceste elemente sunt considerate ca aparţinând plasmalemei ce reţine mucusul eliberat ca răspuns la agresiuni.

Epiteliul endcolului conţine două tipuri celulare predominante:ciliate (rare) şi neciliate (secretorii), cubico-cilindrice, dispuse perpendicular pe canalul cervical.

Joncţiunile intercelulare sunt dispuse ordonat. Principalele caracteristici microscopice şi ultrastructurale ale celulelor neciliate indică o activitate secretorie de tip mucos, cu aspect palid în coloraţiile histologice de rutină. Celulele ciliate nu au activitate secretorie. Cilii sunt proiectaţi în canalul cervical şi conţin un ax central ce participă la mobilitatea lor.

La nivelul endocolului există şi celule subcilindrice de rezervă, celule bazale puţin diferenţiate, destinate înlocuirii celulelor secretorii. Epiteliul superficial al mucoasei canalului endocervical se dispune în repliuri (glande tubulare ramificate).

Mucoasa endocervicală craniană se continuă cu endometrul, joncţiunea histologică fiind greu de trasat În porţiunea caudală delimitarea din epiteliul pavimentos original este mai precisă(joncţiunea pavimento-cilindrică).

Estrogenii stimulează mitozele celulare, ciliogeneza şi sinteza materialelor secretate.

Progesteronul facilitează extruzia produsului glandular, proces intens în perioada de mijloc a ciclului menstrual, dependent de influenţa estrogenilor.

Epiteliul cilindric care produce mucusul cervical, este refăcut prin difuziunea şi diferenţierea celulelor de rezervă bazale, condiţie obligatorie pentru această remaniere.

Sub influenţa hormonală, epiteliul exocolului este remodelat prin proliferare, maturare şi descuamare, celulele fiind complet înlocuite la 4-5 zile.

Desmozomii realizează coeziuni intercelulare împărţind spaţiul interstiţial în compartimente cu aspect micro-lacunar în care circulă fluidul nutritiv.

Joncţiunea între epiteliul endocervical(cilindric) şi cel exocervical (pavimentos) are o localizare variabilă.

Ea se poate afla la nivelul orificiului extern, pe exocol, uneori extinsă la nivelul vaginului sau în interiorul canalului cervical.

După naştere, la multe femei, mucoasa endocervicală (hiperplaziată) se află pe exocol, formând ectropionul

La nivelul epiteliului cilindric ectopic se dezvoltă o metaplazie pavimentoasă în urma căreia epiteliul simplu

columnar endocervical este înlocuit de un epiteliul uniform, scuamos imatur care se poate transforma în unul matur, stratificat, aria interesată fiind ZT a colposcopistului.

Mecanismul exact al metaplaziei scuamoase nu este cunoscut.Se crede că celulele metaplazice provin din proliferarea celulelor endocervicale(celule de rezervă nediferențiate sau celule muco-secretoare).

În sine, metaplazia este un fenomen normal, manifest la toate femeile în viața reproductivă dar, la un moment evolutiv, factori extrinseci sau intrinseci pot devia acest proces fiziologic spre neoplazie.

Celulele scuamoase metaplazice deține un rol capital în patogenia neoplaziilor cervicale.

4.1.LEZIUNI EPITELIALE CERVICALE

Leziunile precanceroase carcinomului invaziv al colului uterin constituie subiecte de dispută privind *debutul, dezvoltarea și evoluția lor.* Deși semnificația lor ca elemente precursoare a fost argumentată de studii clinice(detectarea și tratarea lor constituie activități preventive), un număr din aceste cazuri nu pot fi apreciate sub raportul evoluției, iar tratamentul lor nu este necesar. În aceeași ordine a ideilor, leziuni considerate banale pot evolua spre cancere invazive.

HPV infectează cu predilecție epiteliul malpighian, dar îl poate afecta și pe cel glandular. Aceste infecții sunt asimptomatice și pot fi detectate prin frotiuri la circa 3% din populația activă sexual.

Prima categorie celulară infectată este celula bazală

și/sau celula de rezervă a epiteliului glandular. Joncțiunea scuamo-cilindrică de la nivelul ZT este un sediu privilegiat pentru contactul direct între virionii infectați și celule. Accesul virusurilor este facilitat de leziunile epiteliale produse de alte infecții sau de raporturile sexuale. Replicarea și expresia virală completă cu producerea de virusuri sunt în relație directă cu diferențierea epiteliului și asociate unui efect citopatogen considerat specific infecției HPV(koilocitoza).

Leziunile benigne sunt manifeste prin acantoza epiteliului, fără modificarea structurilor bazale, atipii citologice sau mitoze anormale.

Leziunile precanceroase se caracterizează prin dezorganizarea globală a arhitecturii straturilor bazale, anomalii citologice, mitoze anormale.

Nomenclatura leziunilor cervicale precanceroase are un istoric ce-și plasează debutul la începutul secolului XX.Terminologia tradițională a OMS identifică două tipuri lezionale:

1) *Displazia, leziune de graniță, ce poate regresa, staționa sau progresa;*
2) *Carcinomul în situ, leziune ce evoluează spre cancerul invaziv.*

Începând cu 1952, termenul "*carcinom în situ*" a fost în general aplicat leziunilor epiteliale cervicale caracterizate prin anomalii nucleare(creștere în volum, hipercromazie) și anomalii mitotice. Devenea evident că o parte din aceste leziuni nu evoluau spre forma invazivă, cel mai bun argument fiind absența lor pe piesele de exereză.Aceste observații au condus la separarea celor două categorii (displazie și carcinom în situ).

În 1954 G.N.Papanicolau (Atlas of Exofoliative

Cytology) afirmă că sunt situații neconcludente și că frotiurile nu pot fi totdeauna etichetate ca pozitive sau negative.

Dificultățile clasificării celulelor deviate de la normal sunt reale.El propune clasificarea aspectelor celulare în 5 grupe(clase):

1. *Clasa I: absența celulelor anormale sau atipice;*
2. *Clasa 2: citologie atipică, dar fără evidența malignizării;*
3. *Clasa 3:citologie sugestivă, dar neconcludentă pentru malignitate;*
4. *Clasa 4:citologie intens sugestivă pentru malignitate;*
5. *Clasa 5:citologie conclusivă pentru malignitate.*

Insuficienta corelare cu aspectele histologice a determinat introducerea clasificării displazie-CIS.

R.M.Richart introduce termenul de "*neoplazie intraepitelială cervicală*" (CIN) cu argument al concepției sale conform căreia leziunile preinvazive reprezintă stadii spre boala invazivă.

Neoplazia cervicală intraepitelială este definită ca un spectru de modificare intraepitelială, corespunzând tradiționalei displazii simple (ușoare) și terminând cu cancerul, modificări ce interesează epiteliul scuamos deasupra membranei bazale.(MB).

Aceste modificări includ: *pleomorfism nuclear, pierderea polarizării, mitoze anormale și pierderea diferențierii*(de la membrana bazală spre suprafața epiteliului).

R.M. Richart a propus definirea celor 3 grade pe baza procentajului de celule nediferențiate de la membrana bazală către suprafață:

- *CIN I <3*
- *CIN II>3 și <2/3*

- *CIN III> 2/3 până la întreaga grosime a epiteliului.*

CIN I corespunde displaziei ușoare, iar CIN III displaziei severe și CIS.Penetrarea membranei bazale și infiltrarea stromei definește invazia.

Adenocarcinoamele nu sunt gradate.Când sunt diagnosticate de obicei interesează întreaga grosime și sunt denumite adenocarcinoame în situ.

În 1988, au fost publicate recomandările privind raportarea rezultatelor citologiei cervico-vaginale cunoscute sub numele de **sistem BETHESDA**.Acest sistem a fost propus în scopul înlocuirii multiplelor formulări din clasificarea Papanicolau și pentru a standardiza terminologia citologică și a o corela cu datele histologice.

Cele mai semnificative elemente ale clasificării Bethesda sunt **HG-SIL**,crearea categoriilor ASCUT și AGCUS, precum și a celor două tipuri lezionale **LG-SIL** și **HG-SIL.**

Această clasificare a propus înlocuirea termenilor de displazie CIN, CIS cu două expresii:

- *Low Grade Squamous Intraepitelial Lesion(LG-SIL);*
- *High Grade Squamous Intraepitelial Lesion (HG-SIL) LG-SIL include leziuni ce prezintă modificări asociate infecției cu HPV și/sau displazii ușoare (CIN 1).*

HG-SIL include leziuni de tip CIN II și CIN III. Deși au fost destinate utilizarii în citologie, termenii LG-SIL și HG-SIL au fost adoptați și de către histologi.

Leziunile care conțin aspecte nucleare normale, fără modificări sugestive pentru koilocitoza sau pentru CIN I, au fost denumite Atypical Squamous Cell of Undetermined

Significance (ASCUS).Aceste aspecte pot fi constatate pe circa 5% din toate frotiurile şi trebuie supuse unei reevaluări.

ASCUS include anomaliile scuamoase ce nu pot fi explicate pe baza proceselor reactive sau inflamatorii şi care nu se încadrează în criteriile diagnosticate ale LG-SIL.

LG-SIL formează un grup heterogen în relaţie cu istoria naturală şi conţinut viral.

Este citat un studiu multicentric (2600 femei), efectuat de A.T.Lorincz şi col.în 1992, constatând că 17% dintre LG-SIL conţineau tipurile HPV 6; 11, în proporţie de 20% tipurile 16 şi 18, în proporţie de 11% tipurile 31,33 şi 35 în proporţie de 22%; în 30% din cazurile HPV nu a fost detectat.

Aproximativ 2/3 din leziuni au regresat, 8% până la 25% au progresat către HG-SIL şi ocazional catre carcinom invaziv.

HG-SIL formează un grup lezional heterogen(CIN II şi CIN III, CIS).

Aceste leziuni sunt evident preinvazive şi netratate progresează spre invazie într-un număr impredictibil de ani. HG-SIL conţine HPV din categoriile ce prezintă risc intermediar şi crescut (52%-tipurile 16,18).

În ideea catalogării precise a comportamentului biologic al leziunilor precursoare s-au pus întrebări privind precizia datelor furnizate de citologia şi histologia cervicală ca predicţie a evoluţiei leziunilor.

Datele recente privind implicarea HPV ce prezintă risc crescut în istoria naturală a cancerului cervical pun în discuţie valoarea frotiului tradiţional.

Modificările citologice induse de HPV au fost semnalate iniţial în 1956, de către L.G.Koss, care a şi propus termenul de koilocitoza.

Semnificaţia acestor modificări a fost codificată 20 de ani mai târziu de către A.Meisels şi R.Fortin, care le-au identificat în displazia uşoară.

Unul din scopurile sistemului Bethesda este creşterea specificităţii în clasificarea atipiilor celulare."*Atipia*" este un termen folosit excesiv şi cu semnificaţii variind de la modificări benigne reactive la modificări celulare preinvazive.

Acelaşi echivoc marchează şi expresia "*atipiei inflamatorii*".

În sistemul Bethesda termenul de "*celule scuamoase atipice*" reprezintă aspecte cu semnificaţie incertă.

Un alt termen a cărui semnificaţie este imprecisă este "*koilocitoza*".Acest termen este descriptiv şi nu diagnostic. Uneori aceste leziuni induce de HPV sunt suprasolicitate şi stau la baza indicaţiei terapeutice inutile.

Deocamdată, Comunitatea Europeană nu a adoptat clasificarea Bethesda, utilizând în continuare categoriile CIN.

PAPANICOLAU	DUSPLAZIE/SISTEMUL CIN	SISTEMUL BETHESDA
CLASA I	NORMAL	ASPECT NORMAL
CLASA II	ATIPIE INFLAMATORIE	INFECŢIE
CLASA IIR	ATIPIE SCUAMOASĂ	CELULE INFLAMATORII ATIPICE ATIPICE CU SEMNIFICATIE NEDETERMINATA
CLASA II R	ATIPIE HPV	LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SCUAMOASĂ DE GRAD REDUS
CLASA III	DISPLAZIE UŞOARĂ/CIN I	LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SCUAMOASĂ DE GRAD REDUS
CLASA III	DISPLAZIE MODERATĂ/CIN II	LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SCUAMOASĂ DE GRAD ÎNALT

CLASA III	DISPLAZIE SEVERĂ/CIN III	LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SCUAMOASĂ DE GRAD ÎNALT
CLASA IV	CARCINOM ÎN SITU	LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SCUAMOASĂ DE GRAD ÎNALT
CLASA V	CARCINOM SCUAMOS INVAZIV	CARCINOM SCUAMOS INVAZIV

Aspectele histopatologice în cancerul de col uterin, sunt:

- *neoplazia intraepitelială cervicală*(CIN), al cărei grad 3 cuprinde şi carcinomul în situ;
- *adenocarcinomul în situ*(AIS);
- *carcinomul microinvaziv;*
- *carcinomul cu celule scuamoase invaziv*, cu mai multe varietăţi:
  - carcinom scuamos cu celule mari cheratinizate;
  - carcinom scuamos cu celule mari necheratinizate;
  - carcinom scuamos cu celule mici;
  - carcinom cu celule mici anaplazice;
- *adenocarcinomul invaziv*, cu varietăţi:
  - carcinom adenoscuamos, cu varietăţi:
    - carcinom cu celule clare;
    - carcinom adenoid bazal (Glucksmann şi Cherry);
    - carcinom adenoid chistic;
  - adenocarcinomul cu deviaţie minimă (adenom malign);
  - adenocarcinom papilar viloglandular (Young şi Scully)
- *infiltraţii neoplazice de la cancere* cu alte localizări:
  - endometru;
  - tumori maligne mixte mulleriene;

  - adenosarcoame;
  - leiomiosarcoame;
- *tumori metastatice;*
- *tumori foarte rare:*
  - limfom primar;
  - melanom malign;
  - tumori maligne mixte mulleriene;
  - adenosarcoame
  - leiomiosarcoame.

Din cancerele de col uterin 90% sunt carcinoame, 2% sunt sarcoame, iar dintre carcinoame 80% sunt epidermoide.

Coloraţia Giemsa, încă utilizată pe scară largă la noi în ţară, dar şi în alte ţări europene, este convenabilă pentru:

- evidenţierea paraciţilor în frotiul sanguin;
- evidenţierea detaliilor morfologice în ţesutul splenic, ganglionar limfatic şi măduvă;
- detectarea Trichomonasului în frotiul citobacteri-ologic vaginal.

Dar, în ceea ce priveşte citodiagnosticul cervico-vaginal, coloraţia Giemsa nu evidenţiază toate modificările structurii citoplasmatice şi nucleare, dând în final erori fals pozitive şi negative sau de sub/ supraevaluare.

Coloraţia Giemsa a fost o tentativă, este europeană de a utiliza în citodiagnosticul carvico-vaginal o coloraţie mai ieftină, mai rapidă, deşi nu atingea calităţile de colorare ale celeilalte metode. Datorită acestei diferenţe, există foarte puţine studii care să evalueze comparativ calitatea citologiei colorată în cele două sisteme.

Întrucât coloraţia Papanicolau a fost impusă în varianta

ei iniţială chiar Papanicolau personal, încă de la începuturile citologiei, ea este foarte larg răspândită în ţările vestice.

La ora actuală, coloraţia acceptată pe plan mondial pentru examenul citologic cervico-vaginal este coloraţia Papanicolaou.

Aspecte relevante citologice ale proliferării displazice şi neoplazice sunt observate în frotiurile cervico-vaginale prin alterări nucleare şi citoplasmatice corelate cu defecte în maturarea celulară.

Coloratia Papanicolaou prezintă câteva avantaje semnificative care recomandă pentru citologia cervico-vaginală:

- Ea permite colorarea diferită a celulelor descuamate din epiteliul scuamos pluristratificat cervical în funcţie de gradul lor de maturare, ceea ce o deosebeşte fundamental de coloraţia Giemsa.
- Permite diferenţierea celulelor intermediare de celule metaplazice, care întotdeauna se colorează mai intens.
- Spre deosebire de coloraţia Giemsa, detaliile nucleare sunt mult mai clare prin colorarea cu hematoxilină. În acest mod, se poate aprecia fără dificultate forma nucleilor, dimensiunea lor, structura reţelei cromatiniene cu prezenţa cromocentrilor sau a nucleolilor. Coloraţia Papanicolaou evidenţiază rapid modificările tabloului cromatinian al nucleilor celulelor scuamoase discariotice din multe leziuni intraepiteliale ale colului, aspecte neobservate în coloraţia May-Grunwald-Giemsa.
- Comcomitent cu modificările nucleare, în coloraţia Papanicolaou apare o eozinofilie anormală a celulelor discariotice descuamate din leziunile intraepiteliale. Citoplasma celulelor discariotice se colorează eozinofil intens sau oranjofil prin acumularea de keratină, contrastând cu celulele cianofile din jur, cu evidenţierea promptă a celulelor anirmale.
- În coloraţia May-Grunwald-Giemsa, uscarea frotiului la aer induce artefacte de uscare care pot conduce la alterarea morfologiei celulare. Fixarea în alcool, obligatorie pentru coloraţia Papanicolaou, conservă morfologia celulară.

Coloraţia Papanicolaou permite diferenţierea promptă a celulelor bazale, intermediare şi superficiale, a celulelor discariotice şi a detaliilor nucleare, ceea ce asigură un diagnostic corect, rapid şi eficient al leziunilor precursoare intraepiteliale, cât şi al carcinomului de col uterin.

Clasificarea numerică Papanicolaou a reprezentat un început pentru buletinul de citodiagnostic şi a fost introdusă într-un moment în care conceptul de precursor al neoplaziei cervicale nu fusese iniţiat.

Procesul de înlocuire a coloraţiei Giemsa cu Papanicolaou este anevoios, iar evaluarea în paralel a celor două sisteme-coloraţia Giemsa cu interpretare în sistem Papanicolaou, respectiv coloraţia Papanicolaou cu interpretare în sistem Bethesada se impune.

Sistemul Bethesta îşi demonstrează convingător acurateţea, prin furnizarea mai multor informaţii despre tipul de anomalie.

Clasificarea Bethesda oferă unele date suplimentare:

- o apreciere a calităţii frotiului: frotiurile nesatisfăcătoare trebuie obligatoriu repetate, iar

cele *„satisfăcătoare dar limitate”* privite cu oarecare rezervă - în funcţie de contextul clinic eventual pot fi şi ele repetate.

- Un diagnostic descriptiv al leziunilor.
- O încadrare lezională în concordanţă mai mare cu tipul histologic.

În vederea screeningului, devine importantă coloraţia Papa-nicolaou şi aplicarea sistemului Bethesta, deoarece sunt net superioare pentru depistarea citologică a invecţiei HPV şi a leziunilor intraepiteliale cu variate grade de risc de a evalua spre carcinomul de col uterin.

Corelaţia rezultatelor citologiei în sistem numeric Papanicolaou cu rezultatele din sistemul Bethesda s-a facut după schema de corelaţie propusă de Schneider.

Papanicolaou	I (absenţa celulelor atipice/ anormale)	II (atipice)	III (sugestive dar neconcludente pentru malignitate)	IV înalt sugestive de malignitate	V (concludente pentru malignitate)
Bethesda	Limite normale	Modificări celulare benigne	ASCUS LGSIL inf. HPV, CIN 1/HGSIL-CIN 2	HGSIL-CIN 3/CIS carcinom microinvaziv	Carcinom Invaziv

Tabel nr. 1.Corelaţii între sistemul Papanicolaou şi Bethesda.

Se apreciază dacă frotiul este adecvat, satisfăcător, dar limitat, sau nesatisfăcător.

Clasificarea generală menţionează: cu limite normale, celule cu modificări benigne, celule epiteliale anormale.

Diagnosticul descriptiv se referă la modificările celulare benigne, produse în general de infecţii, la modificări celulare reactive faţă de cauze diverse (inflamaţii, radiaţii, contraceptive).

În acest diagnostic descriptiv, în categoria „altele” sunt incluse celulele epiteliale anormale, displazice şi neoplazice incluse în cele 3 grade CIN.

Se mai efectuează şi evaluarea hormonală:

a) tip hormonal compatibil cu vârsta şi antecedentele;
b) tip hormonal incompatibil cu vârsta şi antecedentele;
c) evaluarea hormonală nu este posibilă.

Totuşi acest sistem nu a fost acceptat fără rezerve.

Astfel Melnikov (1993) afirma că *„nomenclatura descriptivă din noul sistem Bethesda, în comparaţie cu tradiţionalul sistem Papanicolaou, cere ginecologului de a recomanda mai multe examene colposcopice şi biopsii în caz de citologie anormală”.*

Aceasta înseamnă că folosirea sistemului Bethesda în practică necesită mai multe cheltuieli.

Avantajele clasificării Bethesda comparativ cu clasificarea Papanicolaou

Academia Internaţională de Citologie acceptă existenţa mai multor sisteme de nomenclatură citologică, atât timp cât ţări cu tradiţie în domeniul screeningului citologic şi-au pus la punct sisteme proprii care au funcţionat.

Totuşi, există consens în ceea ce priveşte elementele esenţiale pe care un sistem de terminologie trebuie să le îndeplinească:

- raportul trebuie sa fie descriptiv;
- el trebuie să includă aprecierea calităţii frotiului;
- trebuie menţionată prezenţa sau absenţa anomaliilor epiteliale într-o formă echivalentă cu clasificările histologice aflate în vigoare.

Clasificarea numerică Papanicolaou a reprezentat un început pentru buletinul de citodiagnostic, şi a fost introdusă

într-un moment în care conceptul de precursor al neoplaziei cervicale nu fusese iniţiat. În acest context, sistemul Bethesda de raportare a citodiagnosticului corespunde cerinţelor de mai sus, şi am preluat-o pentru că are cea mai mare răspândire şi impact la ora actuala.

După C. Rădulescu (1995) este de necontestat că citologii, examinând mii de lame şi corelând aspectele citologice cu cele biopsice, au câştigat o vastă experienţă în evaluarea frotiurilor pe baza intensităţii anomaliilor celulare şi a proporţiei lor pe frotiuri. Totuşi folosirea numai a „*limbajului citologic*" pentru studiul populaţiilor şi evaluarea statistică a CIN, CIS şi CI fără examen histologic constituie o exagerare, deoarece chiar şi anatomopatologi competenţi nu pot deseori diferenţia precis o CIN severă de un CIS, sau un CIS de un CI cu invazie stromală minimă.

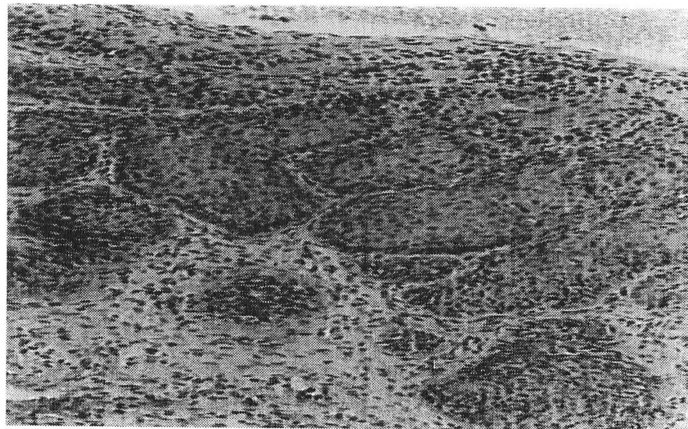


Figura nr.9 Carcinom microinvaziv

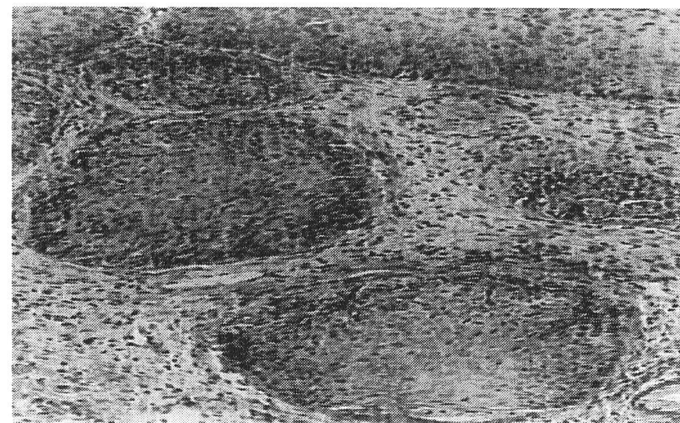


Figura nr.10. Carcinom microinvaziv; glanda endocervicală de aspect normal(dreapta, inferior).

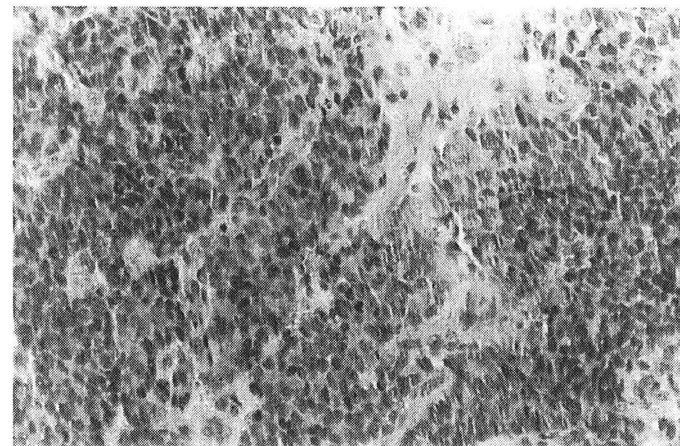


Figura nr.11. Carcinom nediferenţiat, cu celule mici.

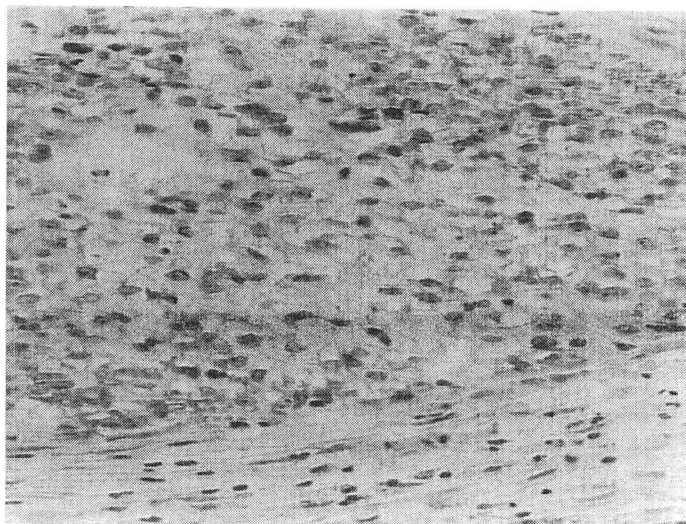


Figura nr.12. Carcinom cu celule clare

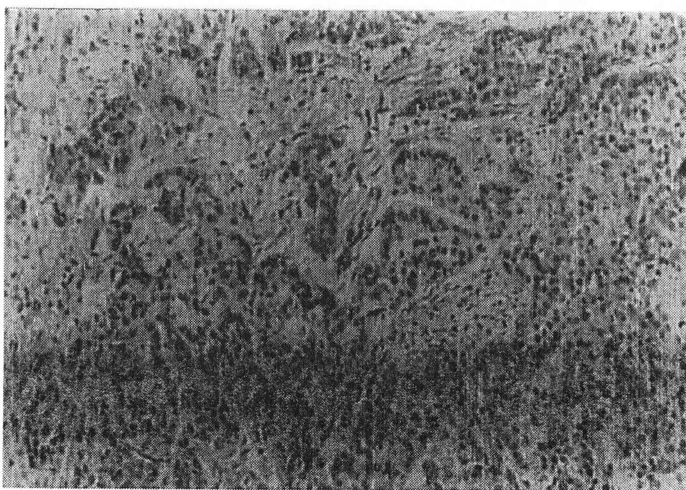


Figura nr.13. Adenocarcinom cervical bine diferențiat



Figura nr.14. Adenocarcinom cervical

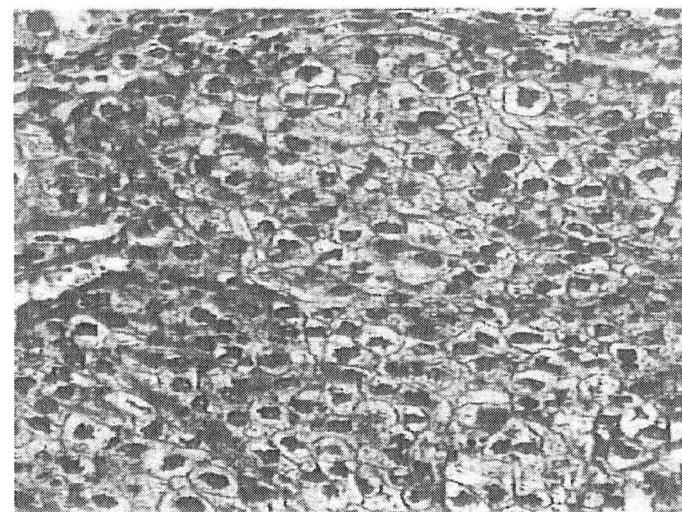


Figura nr. 15. Carcinom cu celule mari nekeratinizat



Figură nr.16. Carcinom cu celule mari, bine diferențiat

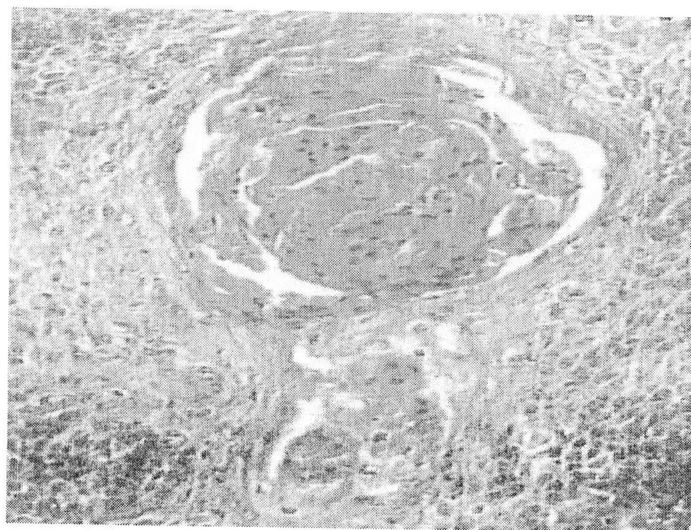


Figura nr.17. Carcinom cu celule mari, slab diferențiat.



Figura nr18. Cancer preinvaziv-imagine macroscopică

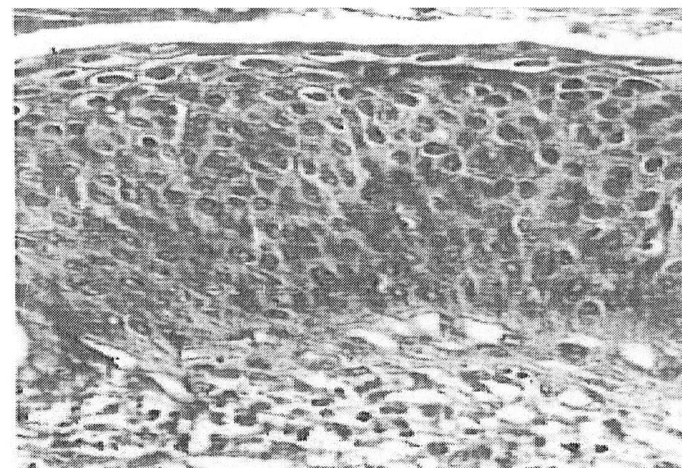


Figura nr.19. Cancer preinvaziv-imagine microscopică.

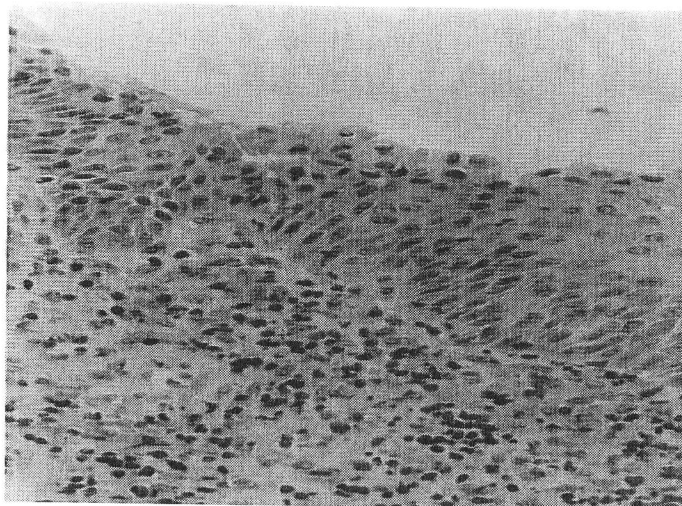


Figura nr.20. CIN I (LG-SIL)

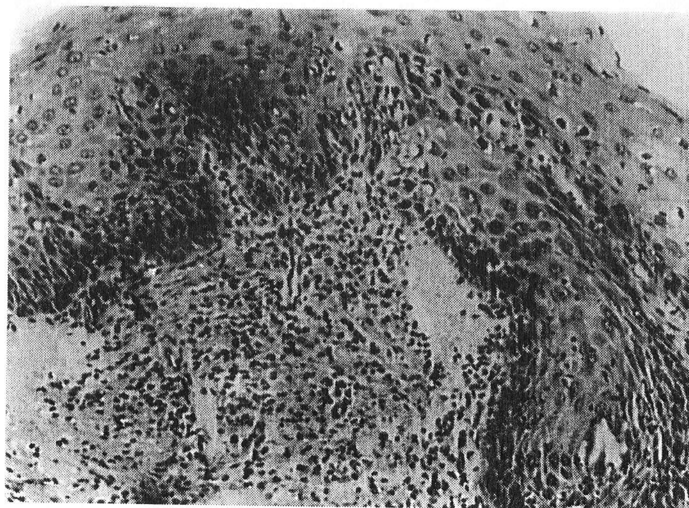


Figura nr.21. CIN I (LG-SIL).

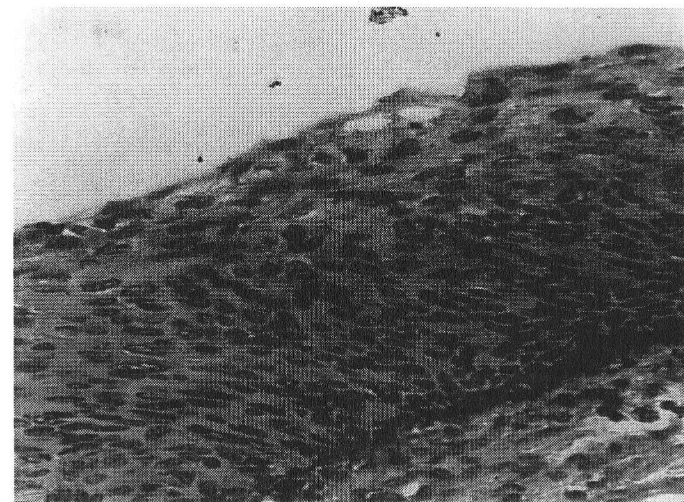


Figura nr.22. CIN II (HG-SIL).

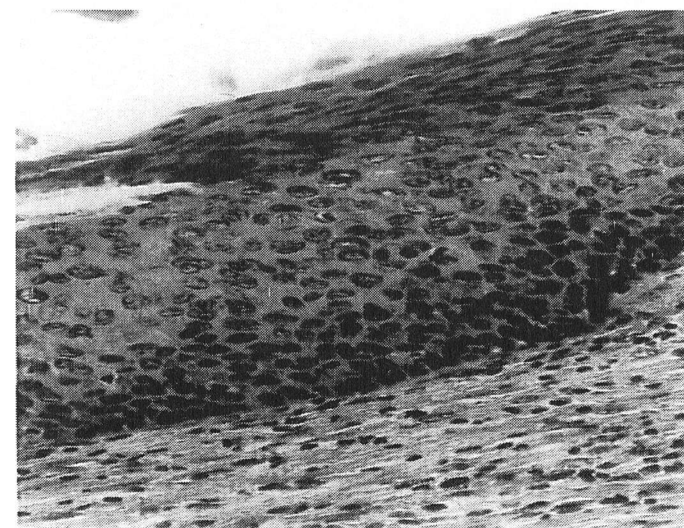


Figura nr.23. CIN II (HG-SIL); parakeratoză la nivelul stratului superficial

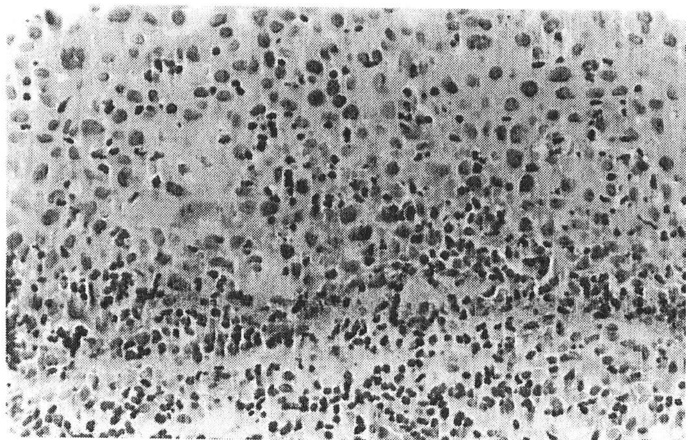


Figura nr.24. CIN III (HG-SIL)

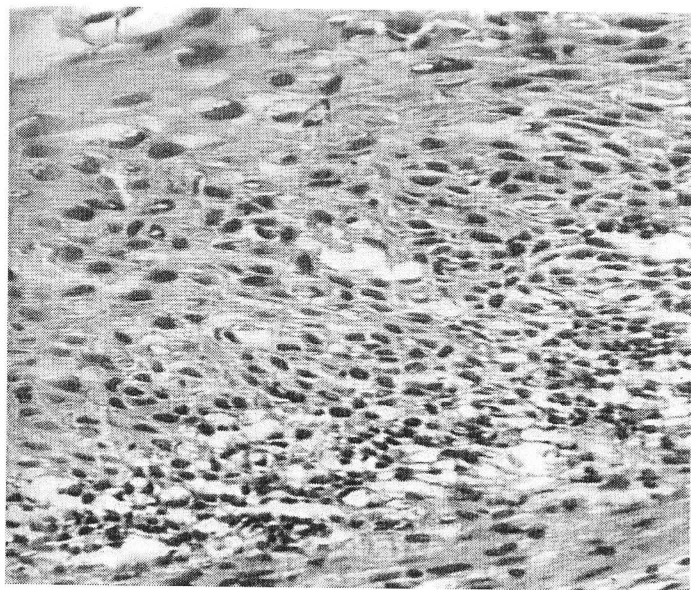


Figura nr.25. CIN III/CIS (HG-SIL)-detaliu

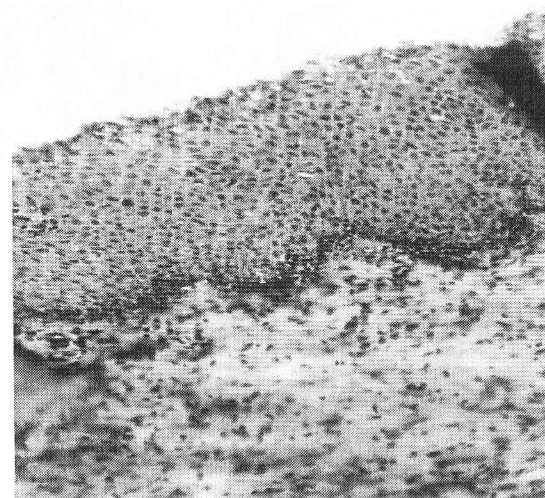


Figura nr.26. CIN III/CIS (HG-SIL)

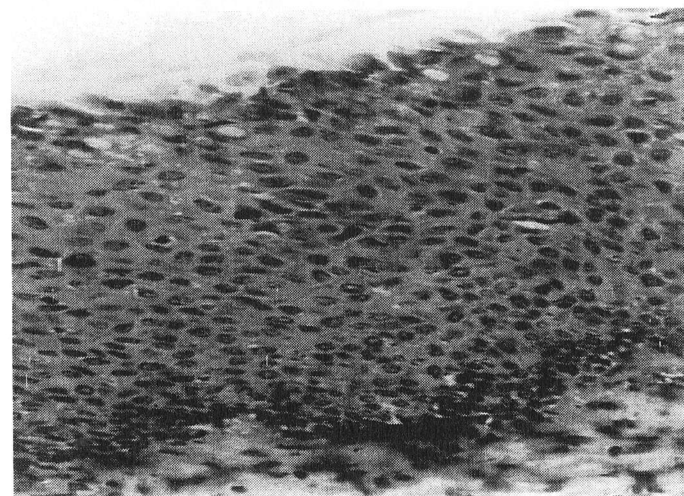


Figura nr 27. CIN III/CIS (HG-SIL) detaliu

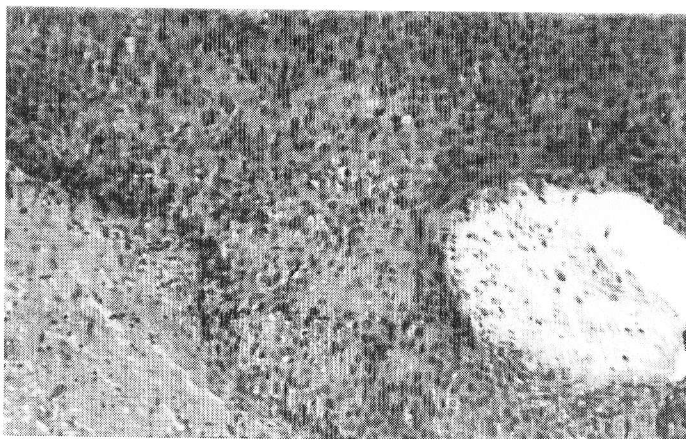


Figura nr. 28. CIS; incidenţa transversală.

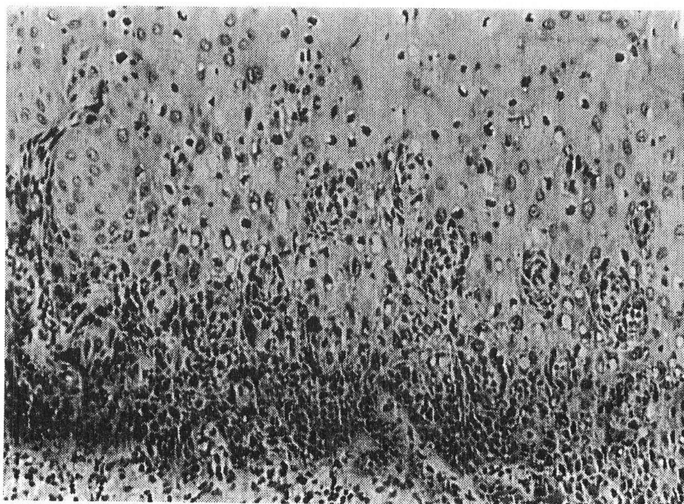


Figura nr.29. CIS; grupe compacte intraepiteliale(stânga)

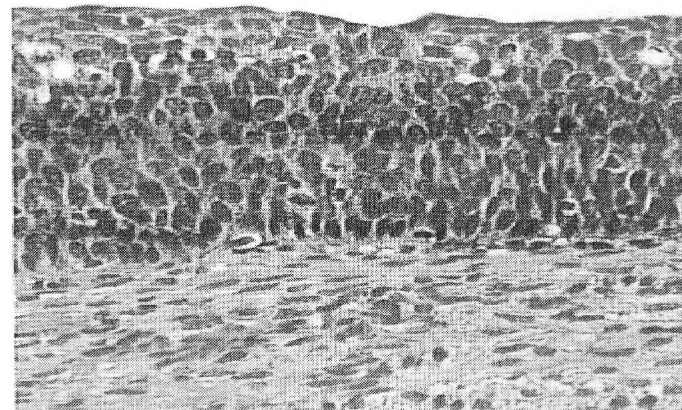


Figura nr.30. Carcinom "în situ"
CIN III

CAPITOLUL V

EVALUARE PRETERAPEUTICĂ ŞI FACTORI DE DECIZIE TERAPEUTICĂ

Această apreciere trebuie să stabilească extensia bolii la prezentarea iniţială a cazului. În fiecare situaţie va fi înregistrată anamneza şi se va practica examenul fizic.

Volumul leziunii, prezenţa diseminarii în parametre sau vagin vor evolua prin examen pelvin, inclusiv rectal.

5.1.METODOLOGIA DE DIAGNOSTIC

Mijloacele de diagnostic ca şi metodele de depistare pot fi sistematizate în *clinice* (directe), *paraclinice* şi de *laborator* (examenul coposcopic, examenul colpomicroscopie, examenul citologic, biopsia şi examenul histopatologic).

O noţiune care se cere în mod deosebit a fi discutată este cea de precoce, (*termenul precoce întâlnit în literatura ţărilor de limba romanică provenind de la latinescu precox, care înseamnă timpuriu, precoce. În literatura de limbă germană se foloseşte termenul fruherfassung şi în cea engleză, early diagnosis, ambele însemnând diagnostic precoce –timpuriu*) deci depistarea (respectiv diagnosticul) cancerului în stadiile I şi II se întâlneşte frecvent în limbajul curent sub denumirea de diagnostic în stadiul util.

Prin urmare, diagnosticul clinic în fază aparent incipientă ne poate da falsa iluzie a unui diagnostic precoce

când în realitate - şi nu rareori -boala este mult mai avansată.

Introducerea mijloacelor moderne de investigaţie-colposcopie, testul Schilier, examenul citologic, etc a permis deplasarea precocităţii diagnosticului spre etape tot mai incipiente ale bolii, în care leziunea (uneori inaparentă clinic) nu trezeşte nici cea mai mică suspiciune de proces malign.

Examinarea colului prezentând o „eroziune" sau aparent îndemn cu ajutorul acestor mijloace, a permis individualizarea entităţilor de CIE, cancer microinvaziv şi microcancer.

În felul acesta diagnosticul precoce al cancerului colului uterin a putut fi deplasat până la limita fazei infraclinice, cancerul intraepitelial, care reprezintă prin definiţie leziunea neoplazică în faza cea mai incipientă decolabilă.

CIE, ca entitate neoplazica malignă, deşi contestat uneori, dar mai ales lipsa de invaziune (proprietate definitorie a ţesutului neoplazic), trebuie considerat azi, cel puţin din punct de vedere practic, al mobilizării spre un diagnostic, cât mai timpuriu, *ca cea mai precoce formă de existenţă a cancerului colului uterin.*

Istoric vorbind, diagnosticul cancerului colului uterin se realiza prin unicul mijloc al *examenului clinic*, în stare să "descopere" doar leziunile evidente (în cel mai fericit caz, stadiul I clinic) şi prin tehnica rudimentară de biopsie oarbă, prin ciupire cu ajutorul unei pensete. În această situaţie, descoperirea unui cancer în stadiul intraepitelial avea un caracter cu totul întâmplător.

De fapt, această etapă istorică, cu toate bunele ei intenţii, s-a caracterizat mai puţin prin căutarea posibilităţilor de diagnostic precoce, cât mai ales prin găsirea onor soluţii

terapeutice cât mai eficiente. A fost perioada preconizării matilor intervenții chirurgicale „lărgite" sau „de sistem" (Toma Ionescu, Wortheim, Scheuta etc.) și încercării de a introduce diferite tehnici de iradiere.

S-a observat curând că atacul exclusiv pe frontul terapeutic se lovește de o limită peste care rezultatele nu mai pot fi îmbunătățite.

Stabilirea unei strânse corelații între precocitatea diagnosticului și prognostic a făcut ca strădaniile să se îndrepte într-o nouă direcție.

Această nouă etapă a fost marcată prin introducerea în practică, pe lângă examenul clinic care își păstrează și în continuare valoarea lui deplină, a mijloacelor tot mai perfecționate de investigare a colului uterin: *colposcopie, colpomicroscopia, examenul citologic și tehnicile noi de biopsie.*

Pentru diagnosticul cancerului de col uterin avem:

1. Depistarea precoce a cancerului de col uterin și a leziunilor de graniță;

2. Elemente de diagnostic în cancerul de col uterin.

Depistarea unui cancer constă în descoperirea unei leziuni canceroase asimptomatice, la o persoană considerată a fi într-o stare bună de sănătate. Cancerul colului uterin asimptomatic este în general de mici dimensiuni, iar tratamentul corect condus duce la vindecare în procente ridicate 80-90% (bolnavele supraviețuiesc fără semne de boală >72,5 ani.

Este, de asemenea, importantă descoperirea unor leziuni precanceroase, al căror diagnostic și tratament asigură prevenția secundară a cancerului.

Depistarea este un examen medical practicat la o populație asimptomatică, în scopul stabilirii suspiciunii

existenței bolii.

S- a triat (screening) din cadrul unui grup populațional examinat acele cazuri care ridică suspiciunea de cancer și care, ulterior, au fost supuse investigațiilor specifice pentru elucidarea diagnosticului. În cadrul acțiunilor de depistare au fost descoperite și cazuri de cancer aflate în stadii avansate.

Obiectivele și metodele de depistare s-au bazat pe :

- *o mai bună cunoaștere a istoriei naturale a cancerului;*
- *o metodologie riguroasă a programelor de depistare;*
- *o apreciere obiectivă a eficacității lor a costului lor individual și colectiv.*

Depistarea trebuie înțeleasă în perspectiva evoluției în timp a procesului tumoral; să evidențieze leziuni preclinice și clinice.

Aceste aspecte sunt susținute și de clasificarea TNM elaborată de UICC, în care s-a introdus stadiul Tis N0M0 vindecabil în 100% din cazuri.

Depistarea cât mai precoce a leziunilor colului uterin presupune o preocupare perseverentă a medicilor și femeilor să aibă un anumit nivel educațional.

Cu cât depistarea se face într-un moment al evoluției preclinice (stadiul incipient, stadiul 0) cu atât rata mortalității ar scădea și s-ar evita transformarea invazivă a unei leziuni.

Condițiile necesare pentru organizarea programului de depistare.

Organizarea acestor programe de depistare se bazează pe:

a) localizarea canceroasă la care se aplică acest program trebuie să aibă o *morbiditate și o mortalitate importantă;*
b) *istoria naturală a leziunii detectate trebuie să fie cunoscută.* Astfel, depistarea nu poate fi eficace în cancer cu creștere rapidă. Ea este utilă pentru :

- *o leziune precanceroasă care poate evolua spontan spre o leziune canceroasă non-invazivă şi apoi invazivă;*
- *această evoluţie se întinde pe o perioadă de 5-15 ani;*
- *capacitatea de metastazare apare tardiv în cadrul evoluţiei, fiind direct legată de volumul tumoral;*
- *prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului.*

c) Tratamentul leziunilor depistate trebuie să fie eficace şi capabil să ducă la scăderea numărului de îmbolnăviri din cancer, fie la scăderea mortalităţii prin cancer;

d) examenele de depistare trebuie să fie acceptabile şi sigure;

e) costul examenului de depistare trebuie corelat cu eficienţa acestuia.

Metodele de depistare sunt;

- *examenul clinic;*
- *examenul colpo-cervico-citologic* :se bazează pe studiul morfologic al epiteliului de suprafaţă de la nivelul colului uterin, descuamat în mod fiziologic şi acumulat în secreţia vaginală din fundul de sac posterior.

5.1.1. Examenul citologic vaginal a ajuns la un înalt grad de acurateţe în depistarea cancerului colului uterin. El constituie o metodă valoroasă de depistare, datorită următoarelor calităţi:

- este o tehnică de examinare simplă, netraumatizantă, uşor de efectuat, acceptată cu uşurinţă de către femeia examinată, datorită caracterului ei neinvaziv;
- permite surprinderea bolii în stadii incipiente (carcinomul microinvaziv), precum şi a leziunilor precanceroase a căror depistare şi tratament realizează

o profilaxie primară a bolii, mai ales în asociere cu metodele colposcopice;

- are un grad de acurateţe ridicat(sensibilitate şi specificitate) care poate ajunge la 90-95%;
- are o aplicabilitate teoretică nelimitată, putând cuprinde practic întreaga populaţie feminină cu risc, fapt care îi conferă o deosebită valoare şi indicaţie ca metodă de screening în masă ;
- este rentabilă, întrucât se adresează unei boli cu procent apreciabil de morbiditate şi mortalitate;
- se poate repeta pe o perioadă lungă din viaţa femeii;

este una dintre cele mai ieftine mijloace de investigaţie de laborator, nefiind necesar un instrumentar special.

Tehnică

Recoltarea şi numărul frotiurilor: modul de recoltare al secreţiei vaginale şi efectuarea frotiului reprezintă condiţiile esenţiale pentru o interpretare corectă. Recoltarea se va face de preferinţă între două fluxuri menstruale, în nici un caz în timpul fluxului, care poluează frotiul.

Nu se utilizează tampoane de vată sau tifon, deoarece acestea lasă scame pe lama de sticlă şi captează o mare parte din materialul celular în ochiurile ţesăturii. Aceste incoveniente sunt evitate prin utilizarea periuţei Cyto-Brush sau a spatulei Ayre.

Femeia se aşează pe masa ginecologică;

Se introduc speculul vaginal sau valvele vaginale, sterile, avându-se grijă să nu se producă leziuni traumatice ale colului uterin.

Se evită tamponamentele cu iod, salicilat, acis acetic, înaintea prelevării, întrucât după aplicarea acestora, nucleii apar mai întunecoşi,

putând ridica suspiciunea unei neoplazii;

Se recoltează trei frotiuri: din fundul de sac vaginal posterior, de pe suprafaţa exocervixului şi din canalul cervical.

Se verifică frotiurile, care nu trebuie să fie nici prea groase, nici prea sărace în material;

Calitatea frotiurilor citologice este deosebit de importantă pentru elaborarea unui diagnostic citologic corect. Pentru obţinerea unor frotiuri de bună calitate este necesar să se utilizeze metode de fixare şi colorare adecvate, care să nu modifice morfologia celulară şi să scoată în evidenţă detaliile structurale nucleare şi citoplasmatice.

Citirea şi interpretarea frotiurilor, se face în laboratorul de citologie, încadrat cu citologist competent. Există posibilitatea aprecierii unor celule care prezintă un ansamblu de caractere care le diferenţiază de celula normală, ca provenind dintr-un proces neoplazic. Aceste caractere au fost definite în special prin lucrările lui Papanicolaou, ele constând în :

I. Criterii bazate pe morfologia celulei:

a) Modificări ale celulei ca întreg:

Creşterea volumului celulei;
Modificări de formă celulară;
Modificări degenerative şi necrotrice;
Pierderea polarităţii celulare.

b) Modificări ale citoplasmei:

Modificări în afinitatea tinctorială;
Dispariţia conturilor celulare cu aspect de nuclei denşi liberi;

Incluzii citoplasmatice;
Vacuolizări atipice.

c) Modificări nucleare:

- Mărirea nucleului, cu modificarea raportului nucleo-citoplasmatic;
- Creşterea conţinutului în cromatină, producând hipercromazia;
- Anomalii de formă(alungire, lobulare, aspecte de înmugurire);
- Mutinucleerea ;
- Mărire nucleolilor sau creşterea lor numerică ;
- Prezenţa de mitoze anormale ;
- Modificări degenerative ale nucleului (vacuolizare, topire sau resorbţie nucleară completă) ;

II. Criterii bazate pe interrelaţia celulară:

- Existenţa de placarde neregulate;
- Anizokarioza şi anizocitoza;
- Dispariţia limitelor celulare nete.

III. Criterii indirecte :prezenţa sângelui, a leucocitelor PMN şi a histocitelor.

Există posibilitatea aprecierii unor celule care prezintă un ansamblu de caractere care le diferenţiază de celula normală, ca provenind dintr-un proces neoplazic.

O mare varietate de studii cuprinzând colpomicroscopie, microscopie electronică, culturi de celule şi autoradiografia au fost folosite pentru a stabili originea şi mecanismul de evoluţie al CIN.

CIN-ul începe în zona de transformare şi se întinde de-

a lungul membranei bazale, înlocuind celulele epiteliale adiacente scuamoase şi glandulare. Aceste metode au arătat că procesul neoplazic începe într-o singură celulă sau într-un grup foarte mic de celule.

Prin expansiune clonală leziunea se lărgeşte, devine mai puţin diferenţiată şi se extinde în canalul endocervical. Zona de elecţie a leziunilor intraepiteliale e limitată de graniţa lor cu epiteliul scuamos nativ al exocolului, dar proximal leziunile se pot extinde variabil în canalul endocervical şi chiar în perimetru şi trompe, şi rareori la nivel peritoneal. CIN apare de 2 ori mai frecvent pe buza anterioară a colului decât pe cea posterioară şi, foarte rar, lateral.

CIN se caracterizează prin proliferare şi maturare celulară anormală şi atipie nucleară.

Proliferarea începe în stratul bazal şi parabazal cu o creştere a numărului celulelor imature parabazale care se întind către straturile intermediare şi superficiale.

Activitatea mitotică este adesea crescută şi apar mitoze anormale. Deşi aceste mitoze sunt ocazionale în leziunile de grad uşor, ele sunt foarte frecvente în cele de grad înalt.

Mitozele pot fi de diferite configuraţii, precum:

- 2 grupuri de metafaze;
- 3 grupuri de metafaze;
- mitoză tripolară;
- metafază dispersată;
- mitoză gigantă.

Citologia exfoliativă cervicală reprezintă examenul princeps din bateria de examinări pentru cancerul colului uterin şi este cel mai accesibil din punct de vedere al simplităţii metodei şi al avantajului economic având

adresabilitate nelimitată în masa populaţiei feminine.

Un frotiu cito-diagnostic efectuat ritmic la intervale regulate la toată populaţia feminină de risc şi nu numai, scade considerabil incidenţa neoplasmului de col uterin şi mortalitatea prin aceasta afecţiune, aceasta reprezentând de fapt principiul ce stă la baza cito-screeningului. Afirmaţia se bazează pe studii efectuate în ţări în care introducerea screeningului a determinat o scădere a incidenţei cancerului cervical la jumătate (SUA, Norvegia, Suedia).

Pentru realizarea supravegherii active a întregii populaţii feminine de risc este necesară colaborarea organizatorilor de sănătate publică cu a medicilor de medicină generală şi mai ales a ginecologilor, întrucât, prelevarea "de principiu" la fiecare ginecopată a unui FCD nu satisface principiile unei supravegheri ritmice.

Acesta este un deziderat pe care se mizează în viitor ţara noastră.

Făcând trimitere la cazurile avute în studiu, examenul citologic a fost efectuat la toate pacientele, cu excepţia celor dirijate din alte centre medicale pentru examen biopsic direct la care li s-a prelevat FCD.

Preconizat pentru prima dată de doi cercetători români, A.Babeş şi C.Daniei în 1927 şi având al doilea certificat de naştere în 1934, semnat de G.N.Papanicolaou şi Traut, examenul citologic a „revoluţionat" aproape procesul de depistare şi diagnostic precoce al cancerului colului uterin.

Datorită unor dificultăţi de tehnică şi colorare, dar în mare măsura datorită unei oarecare inerţii, lucrarea autorilor români, „Posibilitatea diagnosticului cancerului uterin prin frotiuri" nu a fost luată în seamă până în 1943, când Papanicolaou şi Traut au publicat lucrarea „*Diagnosis of uterine*

cancer by the vaginal smears".

Aceşti autori au meritul de a fi pus la punct o tehnică de recoltare şi colorare şi de a fi oferit un sistem clar şi concis de interpretare a semnificaţiei frotiurilor, dar tot mai des autori de notorietate mondială ca Wied-1964 şi alţii recunosc prioritatea românilor privind testul „Pap".

Examenul citologic a realizat un mare avans faţă de celelalte mijloace de diagnostic, datorită următoarelor calităţi esenţiale:

- *este o tehnică de examinare relativ simplă, netraumatizantă, fără risc(din punctul de vedere al neoplaziei, infecţiei sau hemoragiei) şi, comparativ cu biopsia, este uşor acceptată de către femeia examinată.*

Are valenţe multiple, permiţând descoperirea şi a unor localizări ale cancerului genital feminin cu alte sedii decât exocolul (valabilă îndeosebi pentru localizarea endocervicală şi endometrială).

Poate surprinde prezenţa unei neoplazii între fază foarte incipientă, preclinică, nedepistabilă prin celelalte mijloace de diagnostic de suspiciune.

Prin marea lui precizie (acurateţe între 90-95%) se apropie ca valoare de examenul histopatologic.

Să mai adăugăm doar posibilitatea unei largi aplicări în screening-ul de masă, fapt ce îi atribuie o deosebită valoare ca metodă de depistare.

Faţă de tehnica clasică a lui Papanicolaou şi Traut, a aspiraţiei din fundul de sac vaginal, de pe suprafaţa colului şi din orificiul extern al canalului cervical(metoda celor trei frotiuri) astăzi se foloseşte cu precădere metoda gratajului cervical Ayre, care execută un singur frotiu atât din materialul *„raclat"* de pe suprafaţa exocolului, cât şi din cel

„cules" cu spatula de la nivelul orificiului extern al canalului cervical.

În privinţa interpretării rezultatelor, la unele discuţii s-a pretat aşa-zisul frotiu de tip III, grup median în clasificarea pe 5 categorii propusă de Papanicolaou, aflat la limita dintre modificările celulare benigne şi cele maligne.

S-a sugerat că această categorie ar trebui respinsă pentru că ea este fie expresia unor defecte de colectare, fixare şi prelucrare de laborator, fie a lipsei de experienţă a citologului.

De fapt, tipul III citologic este mai adesea rezultatul unei dificultăţi şi de interpretare care dă verdictul de suspect pentru cele mai variate leziuni ale colului uterin, între displazia simplă şi cancerul invaziv.

Totuşi,tipul III este o realitate, el fiind expresia citologică a unor profunde modificări epiteliale care realizează aspecte discariotice ce nu pot fi încadrate fără echivoc nici între modificările benigne dar nici între cele maligne.

Şi citologia, pe lângă unele neajunsuri legate de metoda însăşi, are serioase limitări de ordin organizatoric-metodologic.

În primul rând s-a considerat că este relativ greu să fie antrenate în acţiune mase cât mai mari de populaţie.

Cu mici excepţii, chiar în condiţiile existenţei unei reţele relativ dense de laboratoare de citologie, şi a unui personal calificat, acţiunile au cuprins grupe relativ restrânse de populaţie, extinzându-se pe perioade destul de lungi de timp.

În general, totuşi mijloacele de investigaţie prezentate mai înainte, cu o acurateţe mai mult sau mai puţin ridicată, stabilesc doar un diagnostic de suspiciune.

Actul final al etapelor succesive de diagnostic trebuie să fie prelevarea biopsiei.

Atât timp cât examenul clinic pune în evidență o leziune majoră, cu caractere neoplazice indubitabile, biopsia este un simplu act de rutină

În măsura în care precocitatea diagnosticului este deplasată înspre faza înfraclinică, recoltarea materialului pentru examenul histopatologic devine un act de o deosebită finețe și de mare responsabilitate.

Examenul citologic, ca mijloc de diagnostic de suspiciune, ia în considerare clasificarea preconizată de Papanicolaou, în 5 tipuri citologice, după cum urmează :

- *tipul I-celule normale;*
- *tipul II-celule discatiotice de aspect benign;*
- *tipul III- celule discatiotice (posibil maligne);*
- *tipul IV- celule neoplazice, izolate;*
- *tipul V- celule neoplazice în placarde.*

Datele din literatura de specialitate demonstrează fără echivoc superioritatea examenului citologic ca mijloc de diagnostic de suspiciune (acuratețea globală atingând 91,9% la cazurile cu cancer).

El reprezintă astfel un excelent mijloc de diagnostic având nu numai o ridicată valoare intrinsecă dar fiind în același timp un admirabil adjuvant al celorlalte mijloace de diagnostic și îndeosebi al colposcopiei.

Mulți autori subliniază faptul că acuratețea examenului citologic depinde de fapt de stadiul clinic al leziunii. Unii susțin că în cancerul preclinic acuratețea e mai mică decât în cancerul clinic. Mai puțini sunt cei care dau un raport invers.

Se consideră că acuratețea în funcție de stadiul de

evoluție (preclinic și clinic) este dependentă mai mult de factori de ordin calitativ (dimensiunea tumorii, topografia tumorii) decât de ordin calitativ (gradul de suprainfecție, caracterul hemoragiei).

Așa stând lucrurile este firesc ca un CIE, având dimensiuni de ordinul zecilor de microni, să fie „un emițător" cu mult mai slab de celule descuamate, direct o tumoare exofitică, în stadiul I-II, care ocupă aproape întreaga suprafață a colului.

În această ordine de idei este mai plauzibilă părerea lui Amreich, care consideră că ar exista două etape în evoluția CIE, dintre care prima, cu leziune dezvoltată în vecinătatea membranei bazale încă nu a ajuns la suprafața epiteliului și ca stare nu se însoțește de descuamare de celule maligne, fiind citologic „mută".

Argumentul împotriva părerii lui Amereich este de principiu, deoarece se constituie un CIE numai atunci când modificările histologice cuprinde întreaga grosime a epiteliului până la suprafața acestuia și astfel, odată cu nașterea lui, CIE permite descuamarea de celule cu caracter neoplazic(chiar dacă uneori acestea suferă un proces de diferențiere)ce pot fi depistate în frotiul citologic.

Cu privire la valoarea examenului citologic ca mijloc de diagnostic de suspiciune se mai pot aborda și alte aspecte ca de exemplu valoarea citologiei în sarcină și lăuzie, valoarea citologiei în prezența infestației trichomoniazice etc.

Demonstrarea existenței unui proces neoplazic în afara oricărei leziuni aparente clinic sau chiar colposcopic, cu ajutorul examenului citologic, greutatea de a stabili limitele invaziunii unui proces neoplazic incipient, posibilitatea ca în prezența unei leziuni minimale secțiunea biopsică să treacă „alături" de sediu procesului malign, chiar atunci când

recoltarea se face ţintit (colposcopic) au făcut ca problema biopsiei leziunilor colului să se complice din ce în ce mai mult şi să apară tehnici noi care urmăresc să răspundă în modul cel mai adecvat la suspiciunea ridicată de examinările anterioare, lămurind dacă este sau nu prezent un proces malign şi care este gradul său de invaziune.

5.1.2. Examenul colposcopic

Reprezintă metoda de examinare fundamentală, utilă în investigarea întregii patologii a cervixului, vaginului şi vulvei.

Colposcopia + examen citologic + histodiagnostic constituie trepiedul de diagnostic în patologia genitală.

Introducerea *colposcopiei* în diagnosticul cancerului colului uterin a însemnat, la timpul său, un pas înainte - Hinselmann în 1924-1925

Vizualizarea colului cu ajutorul unui instrument optic capabil să mărească imaginea leziunilor de 10-14 ori deschidea perspectiva descoperirii unor aspecte ale cancerului în faza celor mai incipiente modificări macroscopice, deci posibilitatea deplasării „precocităţii" diagnosticului până într-un stadiu situat la limita dintre clinic şi infraclinic.

Descrierea leziunilor colposcopice elementare la nivelul colului uterin şi stabilirea corespondenţei lor cu substratul histopatologic au oferit posibilitatea determinării unor trepte de gravitate destul de precise, a imaginilor colposcopice, reuşind să elimine din cadrul numeroaselor aspecte patologice ale colului, pe acelea care nu trezeau suspiciunea de cancer şi să restrângă astfel substanţial numărul biopsiilor necesare diagnosticului. Valoarea colposcopiei constă tocmai în a indica unde şi când, şi cum

trebuie efectuată prelevarea materialului pentru examenul histopatologic.

Colposcopia nu vizualizează canalul endo-cervical şi astfel scapă de sub observaţie sediul zonei de joncţiune scuamo-cilindrice, locul de predilecţie al transformării maligne şi, de fapt, nu poate stabili decât un diagnostic de suspiciune şi acesta gravat de procente de eroare ce nu pot fi neglijate.

În etapa actuală, când examenul citologic i se dă o importanţă crescândă, sunt mulţi cei care socotesc că examenul colposcopic ar putea fi abandonat.

O asemenea atitudine este profund greşită, *citologia nu înlocuieşte colposcopia*, ele nu sunt competitive, din contră se întregesc, se completează reciproc.

Metoda practică

Instrumente şi materiale

- pensă port-tampon;
- tifon, vată;
- valve Kusco;
- colposcop;
- sol. Acid acetic 3%, col.Lugol 2%
(pentru colposcopia detaliată).
- filtre colorate, albastru de toluidină, hematoxilină, soluţie de metil violet ş.a. (pentru cromocolposcopie).
- colpomicroscop, soluţie de acredin
(pentru colpo-microscopie).

Colul uterin se expune în valve şi se usucă atent cu tampon de vată. Iniţial colul uterin se inspectează cu ochiul liber, apoi cu ajutorul colposcopului(colposcopia simplă, sau de orientare).

Pe urmă mucoasa colului uterin se badijonează cu acis acetic 3%, care distruge mucusul cervical şi spasmează capilarele, astfel ţesutul patologic se vizualizează mai bine la inspecţia prin colposcop. Aceasta este colposcopia detaliată, la care se referă şi colposcopia precedată de testul Schiller.

Dacă pentru colposcopie se foloseşte tubusul cu capacitatea de mărime de 150 ori şi mai mult, metoda poartă denumirea de colpomicroscopie şi este de fapt o analiză histologică a ţesuturilor "pe viu".Pentru colpomicroscopie colul uterin se prelucrează cu colorantul acredin.

Colposcopia după prelucrarea prealabilă a colului uterin cu coloranţi(albastru de toluidină, hematoxilină, soluţie de metil violet ş.a.) şi prin filtre colorate (albastre, verzi şi galbene) se numeşte cromocolposcopie şi măreşte posibilităţile diagnostice ale colposcopiei.

Evaluare-la colposcopia simplă mucoasa normală a colului uterin pare netedă, lucitoare, iar culoarea variază de la trandafirie deschis până la cianotică înainte de menstruaţie(la gravide mucoasa este lividă-roşie închis).

La colposcopia detaliată cu acid acetic în mucoasa normală nu se observă modificări substanţiale, deoarece la mărirea de zece ori vasele subiacente nu se disting sau se observă în formă de reţea foarte subţire.

În schimb vasele lărgite din zona procesului patologic după prelucrarea cu acid acetic de 3% se spasmează şi dispar din câmpul de vedere, iar în caz de transformare malignă vasele devin spiralate şi se determină în formă de tirbuşon, virgule, baghete de tobă, etc.

Colposcopia permite aprecierea gradului de activitate nucleară la nivelul exocolului, starea stromei (vascularizaţia), localizarea joncţiunii pavimento-cilindrice sau a unei zone de

transformare.

Aspectele colposcopice normale sunt: *epiteliu stratificat normal, epiteliu cilindric (ectopie), zonă de transformare normală.*

Locul colposcopiei în investigarea patologiei colului uterin este unanim recunoscut.

Aspectele colposcopiei se clasifică în patru mari grupe:

Grupa I: aspect normal, în care se include mucoasa originală şi diverse aspecte de colpită (îndeosebi hipo-hormonală);

Grupa II-a: aspect de leziune benignă: unde se includ ectopia, zona de remaniere, unele aspecte de colpită difuză sau în focar;

Grupa III-a:aspecte de leziune displazică (posibil malignă) incluzându-se zona de remaniere atipică, leucoplazia, baza de leucoplazie, mozaicul cu diversele lor forme, erosio-vera, zonele iod-negative, zonele roşii necaracteristice, unele formaţii exofitice etc.

Grupa IV-a: aspect de leziune neoplazică, cu mare suspiciune de malignitate, cuprinzând aspectele cu desen vascular atipic, cu sau fără formaţiuni exofitice.

Atunci când examenul colposcopic afirmă benignitatea unui caz, o face cu un grad suficient de ridicat de acurateţe, referindu-se, bineînţeles, numai la exocol.

În cadrul mijloacelor de investigaţie diagnostică a colului lezional, din bateria de examinări impuse, îndeosebi în vederea diagnosticului precoce a cancerului, colposcopia este indispensabilă. Una din calităţile colposcopiei este aceea de a indica zona maximă suspiciune pe harta colului lezional şi ca atare de a „ *dirija*" biopsia.

Relativ puţini autori găsesc valori de acurateţe a diagnosticului de suspiciune mai ridicate pentru colposcopie, decât pentru citologie.

Aceste rezultate vin de obicei din partea unor colposcopişti eminenţi (în mâna cărora metoda câştigă o valoare cu mult deasupra mediei) şi la care citologia a fost asociată în mod „selectiv" (după expresia lui Zinser), pe cazuri cu neoplasm, şi mai mult în scopul testării acurateţei ei (se cunosc posibilităţile de eroare fals negativă a citologiei la cancerele clinice avansate).

Atribuirea unei valori uneori mai ridicată colposcopiei decât citologiei în diagnosticul prezumtiv al displaziilor este azi din ce în ce mai puţin cunoscută.

Marea majoritate a autorilor sunt pentru asocierea metodelor în procesul de diagnostic, socotind că cele două metode, colposcopia şi citologia, se întregesc reciproc.

Transformarea pavimentoasă atipică este diagnosticată colposcopic prin următoarele imagini:

mozaicul: este imaginea colposcopică atipică cea mai frecventă, având aspectul de paviment constituit din poligoane de culoare albicioasă, separate prin linii subţiri, roşii, vasculare;

baza (punctaţia): este o placă albicioasă pe care se află o multitudine de puncte roşii, corespondent al displaziilor simple sau agravate;

leucoplazia: corespunde unor displazii cu hiperkeratoză, până la carcinom intraepitelial sau invaziv;

eroziunea neoplazică (zona de culoare roşie): corespunde displaziilor agravate, cancerului in situ sau invaziv;

neregularităţile vasculare: vase atipice, cu arborizaţii neregulate şi modificări brutale de calibru şi/sau traiect.

serie de manevre tehnice au adus îmbunătăţiri şi un ajutor

remarcabil în procedura colposcopică:

testul Lahm-Schiller: folosit azi în paralel, cât şi ca un timp obligator al colposcopiei, se bazează pe afinitatea tinctorială a glicogenului din celulele epiteliului pavimentos normal faţă de iod (soluţie de iod iodurat); lipsa de încărcare cu glicogen a epiteliului atipic, mai ales a celui neoplazic, determină o zonă uniform sau lacunar palidă, în contrast cu epiteliul vecin sănătos, care se colorează în brun întunecat. În lipsa colposcopiei, testul Lahm-Schiller poate fi folosit pentru delimitarea zonei patologice cervicale şi „ţintirea" biopsiei.

testul cu albastru de toluidină: se bazează pe un principiu asemănător şi anume colorarea intravitală diferenţiată pentru epiteliul normal şi cel atipic (inclusiv neoplazic); albastrul de toluidină este un colorant nuclear ce dă pentru ţesutul neoplazic (bogat în nuclei hipercromatici şi sărac în citoplasmă) o tentă mai întunecată decât epiteliul normal.

colpomicroscopia: se bazează pe principiul microscopiei in vivo, cu iluminare directă, capabilă să studieze epiteliul cervical colorat intravital cu hematoxilină sau albastru Evans, cu putere de mărire de 125-200 x.

Este folosit ca mijloc de diagnostic şi de cercetare a carcinogenezei cervicale. La colpomicroscopie la femeile de vârstă reproductivă cu mucoasa colului uterin neafectată, în funcţie de faza ciclului menstrual, se pot observa toate straturile epiteliului pavimentos. În cazul fiecărei patologii a colului uterin (erozie

veredică, polip, ulcer, endocervicoză, displazie, cancer) există tablou colposcopic specific, care permite identificarea patologiei.

colposcopia topografică permite localizarea leziunilor în perspectiva biopsiei; criteriile colposcopice de gravitate oferite sunt: neregularitatea suprafeţelor, asocierea mai multor aspecte (mozaic - leucoplazie), vascularizaţie stromală abundentă, margini nete ale zonelor iod-negative.

În etapa actuală, când examenul citologic i se dă o importanţă crescândă, sunt mulţi cei care socotesc că examenul colposcopic ar putea fi abandonat.

O asemenea atitudine este profund greşită, *citologia nu înlocuieşte colposcopia*, ele nu sunt competitive, din contră se întregesc, se completează reciproc.

Demonstrarea existenţei unui proces neoplazic în afara oricărei leziuni aparente clinic sau chiar colposcopic, cu ajutorul examenului citologic, greutatea de-a stabili limitele invaziunii unui proces neoplazic incipient, posibilitatea ca în prezenţa unei leziuni minimale secţiunea biopsică să treacă "alături" de sediu unui proces malign, chiar atunci când recoltarea se face ţintit (colposcopic) au făcut ca problema biopsiei leziunilor colului să se complice din ce în ce mai mult şi să apară tehnici noi care urmăresc *să răspundă în modul cel mai adecvat la suspiciunea ridicată de examinările anterioare, lămurind dacă este sau nu prezent un proces malign şi care este gradul său de invaziune.*

Deci, colposcopiei i s-a adus pe parcurs substanţiale îmbu-nătăţiri. Hinselmann, apoi Ganse, Kruger, Mestwerdt şi alţii observaseră la nivelul ţesutului neoplazic al colului prezenţa unor aspecte vasculare caracteristice.

În 1960,Majewaki introduce metoda cu noradrenalină, plecând de la principiul că lipsa musculaturii netede la nivelul vaselor ţesutului tumoral determină o diferenţiere netă faţă de reţeaua vasculară a ţesutului înconjurător sănătos în momentul badijonării colului cu o soluţie de noradrenalină.

Pentru acelaşi efect, de accentuare a aspectului patologic al vaselor s-a folosit şi lumina în vapori de sodiu sau mercur.

Detalii în plus ar da folosirea colposcopiei după realizarea unei fluorascenţe cervicale prin badijonarea colului cu acrifin-oranj, sulfat de berberină, sulfat de chinină etc.

Pe linia îmbunătăţirii tehnicii şi a evitării elementelor subiective de interpretare s-a preconizat „*fixarea*" imaginii colposcopice prin *photo-colposcopie.*

Colpomicroscopia, fiind imaginată de Antoine şi Grunberger, se bazează pe principiul microscopiei cu iluminare directă aplicat la studiul „in vivo" al epiteliului cervical, colorat intravital cu hematoxilină sau albastru Evans.

Puterea lui măritoare este între 125 şi 200 ori (optim 160 ori).

Fascicolul luminos pătrunde uşor oblic în profunzimea ţesuturilor unde difuzează luminând straturile superficiale colorate, astfel că nucleii apar de culoare întunecată pe fondul luminos al citoplasmei.

Un câmp colpomicroscopic corespunde unui diametru de 0,5mm de pe suprafaţa colului, iar un dispozitiv special permite „plimbarea" aparatului pe o suprafaţă de 50 mm^2.

Mai puţin intrată în practica curentă, *colpomicroscopia* s-a dovedit însă un excelent mijloc de cercetare, având faţă de examenul histopatologic avantajul că permite observarea

directă, dinamică a proceselor fiziologice şi patologice de la nivelul colului uterin.

O serie de studii privind evoluţia naturală a displaziilor cervicale şi a CIE nu mai pot fi azi concepute fără aportul acestei metode. Astăzi nu se mai concepe investigarea colului fără efectuarea testului Schiller.Descris în 1926, acest test se bazează pe afinitatea tinctorială a glicogenului din celulele epiteliului cervical pentru iod (soluţie Lugol).

Lipsa încărcării cu glicogen - *o caracteristică a celulei neoplazice* - face ca în prezenţa soluţie Lugol epiteliul afectat să păstreze o tentă palidă sau să rămână complet decolorat, contranstând cu ţesuturile vecine, care se colorează în brun întunecat.

Calitatea unor ţesuturi necanceroase (displazii, îndeosebi agravate), de a nu prinde culoarea, iar pe de altă parte comportamentul unor ţesuturi neoplazice care pot uneori să aibă un oarecare conţinut de glicogen, fac ca acest test să nu fie de o specificitate deosebită astfel că singur nu poate pune decât un foarte relativ diagnostic de suspiciune.

Din acest motiv mulţi specialişti au abandonat metoda, aplicarea ei în practică fiind în mod greşit mult limitată.

Deja în 1951, Meiggs insistă asupra necesităţii reactualizării acestei „*metode uitate*", iar în ultimul timp o serie de autori încearcă tot mai insistent să o repună în drepturile ei.

Bazându-se pe un principiu asemănător şi anume al colorării intravitale diferenţiate a ţesuturilor, a celui normal de cel neoplazic, Richart-1963, a propus testul cu *albastru de toluidină.*

Cu toate argumentele aduse, colposcopic, colpo-microscopic şi histopatologic, aşa cum a rezultat şi din

practica noastră şi a altora, se pare că testul lui Richart nu aduce nimic în plus faţă de testul Schiller.

Ambele metode au doar o valoare orientativă în procesul de diagnostic, ceea ce nu înseamnă că trebuie abandonate, ci folosite şi interpretate în contextul unor multiple mijloace de investigaţie clinice, paraclinice şi de laborator.

5.1.3. Biopsia reprezintă metoda suverană de diagnostic a leziunilor preneoplazice a CIN-ului şi carcinoamelor cervicale, nici în plan terapeutic neputând fi conceput fără un examen biopsic.

În displazii, CIE şi carcinomul microinvaziv, biopsiile trebuie să permită studiul minuţios al morfologiei nucleilor şi rapoartele leziunii cu ţesutul conjunctiv, pentru acest lucru fiind necesare următoarele condiţii:

1.Fragmentul să conţină suficient ţesut conjunctiv;

2.Fixatorul folosit să fie un fixator nuclear conţinând acis acetic (fixatorul lui Bouin);

3.Fragmentele să fie bine orientate în blocul de parafină în cursul tehnicii histologice;

4.Un tratament antiinflamator în caz de dubiu şi repetarea biopsiei.

Indicaţii

a)leziunile macroscopice ulcerative, vegentante, ulcero-vegetante, tumorale.

b) aspecte colposcopice suspecte, nemodificate de tratament:

în remanieri cicatriciale atipice;

leucokeratoze particulare (leucoplazie, mozaic, baza papilară, etc.);

zone roşii vasculare necaracteristice;

ulceraţii;
proliferări papilare;
zone iod-negative cu contur net „mute" colposcopic.

Metoda practică
Instrumente şi materiale:
pensă port-tampon;
tifon, vată;
soluţie de alcool etilic, iodonat;
mănuşi sterile;
soluţie 10% de acis e-aminocapronic;
valve Simps;
2 perechi de pense "tire-balle";
chotom sau bisturiu ;
catgut, ac chirurgical(eventual).

Alegerea locului de biopsie : prelevările trebuie făcute la nivelul zonelor cele mai suspecte, în plină leziune. Testul Lahm-Schiller poate indica locul biopsiei mai ales în cazul leziunilor colposcopice discrete şi a zonelor « mute » colposcopic, precum şi în absenţa colposcopiei.
Condiţii :
biopsia este precedată de proba Schiller pentru aprecierea exactă a zonei limită între ţesutul patologic şi cel intact ;
gradul I-II de puritate a vaginului ;
condiţii aseptice(aici şi în continuare : medicul îmbracă mănuşi sterile, prelucrând anterior mâinile cu alcool etilic ; organele genitale externe şi partea internă a coapselor se prelucrează cu soluţie 2% de iod sau iodonat) .

În condiţii aseptice colul uterin se expune în valve şi se fixează cucolposcopic 2 perechi de pense « tire-balle » în afara zonei preconizate pentru biopsie.

La limita între ţesutul intact şi acela patologic cu bisturiu se secţionează un lambou cuneiform. Plaga se badijonează cu soluţie 10% de acis e-aminocapronic, în caz de necesitate se aplică suturi hemostatice. Câmpul operator se prelucrează cu antiseptic.

Istorica biopsie fragmentară prin ciupire, « oarbă », centrată pe leziunea macroscopică a fost treptat detronată de pe piedestalul ei de metodă suverană, fiind înlocuită, odată cu apariţia colposcopiei, prin tehnicile de biopsie dirijată, care se face *ţintit* sub colposcop, recoltându-se unul sau mai multe fragmente cu ajutorul penseei de biopsie(Jean Louis Faure) sau prelevând fragmente superficiale cu bisturiul, lama sau ansa diametrică.

Biopsia fragmentară prin ciupirea oarbă a colului, cu sau fără leziune, este absolut inadecvată. Această tehnică de biopsie mai poate fi acceptată « în extremis » doar pentru leziunile neoplazice ale colului uterin şi acestea, pe cât posibil, vizualizate cu ajutorul colposcopului şi prin bandijonarea cu Lugol.

Examenul citologic a adus şi el după sine necesitatea unor noi tehnici de biopsie. O citologie suspectă sau pozitivă în prezenţa unui col aparent nelezional sau cu leziuni nesuspecte(clinic sau colposcopic) impune « căutarea » pe o zonă mai întinsă a procesului canceros.În acest scop a fost recomandată biopsia în 4 cadrane, o metodă bazată exclusiv pe hazard. În această situaţie se recomandă biopsia inelară (ring-biopsy) a lui Ayre, sau conizaţia diagnostică, însoţite de curetajul endocervical şi endouterin.

Rezultatele biopsiei repetate nu trebuie să neglijeze

datele furnizate de colposcopie şi citologie, astfel repetarea biopsiei devine obligatorie ori de câte ori suspiciunea ridicată de către unul din mijloacele de diagnostic - examenul clinic, examenul colposcopic şi examenul citologic - este în contradicţie cu celelalte. Repetarea biopsiei devine cu atât mai mult obligatorie cu cât există dubii chiar în privinţa rezultatului examenului histologic.

Certitudinea diagnosticului este realizată exclusiv de către examenul histopatologic, ceea ce reclamă efectuarea unei biopsii.

În ceea ce priveşte biopsia, unul din principalele puncte în discuţie este acela al tehnicii de execuţie.

În principal se folosesc 4 metode de recoltare a materialului pentru examenul histopatologic: biopsie fragmentară (punch-biopsy), biopsia fragmentară multiplă, centrată pe 2-3 arii cu maximă suspiciune colposcopică (a nu se confunda cu biopsia în 4 cadrane, care se efectuează invariabil în dreptul „orelor"3, 6, 9,12), curetajul endocervical şi conizaţia (incluzând, conform tehnicii clasice, şi curetajul canalului cervical restant).

Rezultatele biopsiei repetate nu trebuie sa neglijeze datele furnizate de colposcopie şi citologie, astfel repetarea biopsiei devine obligatorie ori de câte ori suspiciunea ridicată de către unul din mijloacele de diagnostic - examenul clinic, examenul colposcopic şi examenul citologic- este în contradicţie cu celelalte.

Repetarea biopsiei devine cu atât mai mult obligatorie cu cât există dubii chiar în privinţa rezultatului examenului histopatologic.

Repetarea unei biopsii este o măsură complet lipsită de pericol pentru bolnavă, în schimb nerepetarea şi „autoliniştirea" în faţa unui diagnostic negativ (cu atât mai

mult când există unele suspiciuni) *reprezintă o gravă eroare medicală.*

Din studiul literaturii de specialitate rezultă cu prisosinţă faptul că majoritatea celor care se preocupă de problema diagnosticului precoce al cancerului colului uterin susţin cu fermitate *asocierea şi individualizarea* mijloacelor şi tehnicilor de investigaţie.

Trebuie remarcat că diagnosticul precoce în cancerul colului uterin este un proces complex şi individualizat, care reclamă mânuirea cu pricepere a numeroase mijloace de investigare, alegerea pentru fiecare caz, a unei secvenţe optime a acestor mijloace, a unor anumite variante de tehnică.

5.1.3.1.Conizaţia diagnostică

Conizaţia constă în extirparea unei porţiuni conice din colul uterin, centrată de orificiul cervical, în afara zonelor iod-negative exocervicale şi în jurul canalului cervical până la O.I.

Indicaţii

- Femeia tânără care nu are copii sau care nu şi-a încheiat planificarea familiei, purtătoare de displazie severă sau CIS identificate la biopsii exo-şi endocervicale. Conizaţia se efectuează în acest caz în scopul excluderii invaziei.
- Citologie persistent sugestivă sau pozitivă pentru CIN sau CIS, cu examen colposcopic negativ prin biopsii dirijate;
- Citologie persistent pozitivă, colposcopie negativă, chiuretaj endocervical negativ;
- Citologia pozitivă sau sugestivă, colposcopie negativă, chiuretaj endocervical neconcludent.

Tehnici de conizație

A.Conizația cu bisturiu rece

Conizația tip I: este economică, se excizează mucoasa exocervicală cu leziuni, conturată printr-un desen colposcopic, sau printr-un test Lahm-Schiller şi 1,5-2 cm în jurul canalului cervical;

Conizația tip II: se extirpă un con mai mare, interesând exocervixul şi canalul cervical, cu o zonă de protecție perimucoasă de 0,5-1cm.

Piesa de conizație se împarte într-un număr de 8-12 fragmente precis orientate şi dispuse circular în jurul O.E. al colului. Din fiecare fragment se execută apoi câte 3-4 secțiuni „sondaj", distanțate la intervale regulate.

B.Electroconizație (cu ansă diatermică)

Acest procedeu este bazat pe folosirea bisturiului electric şi pe proprietățile curenților de înaltă frecvență.

După alegerea locului biopsiei se execută următorii trei timpi:

1.Electrodul se introduce perpendicular pe suprafața colului.

2.Prin secționare şi cuagulare electrică, ansa taie din col pe înălțimea şi grosimea dorită.

3.Electrodul se retrage apoi perpendicular, refacerea colului se face prin procedeele obişnuite.

C.Conizatia cu laser

Laserul este folosit ca un bisturiu prin intermediul unui micromanipulator adaptat colposcopului. Secțiunea tisulară are avantajul că e puțin hemoragică. Secțiunea pe execol

trebuie să treacă la 3-5 mm de leziune.Tranşa de secțiune endocervicală se realizează fie cu un bisturiu cu lamă curbă, fie cu laserul. Piesa excizată are formă conică şi un volum de 3 ori mai mare decât a unui con obținut prin conizație la rece. Astfel se asigură îndepărtarea unui CIN în glandele profunde.

Prin aceasta, diagnosticul cancerului cervical în stadii incipiente devine o operațiune minuțioasă, de mare tehnicitate care nu rareori dă satisfacția unor succese spectaculare, nu scuteşte nici de amărăciunea unor insuccese, dar întotdeauna aşază pe umerii medicului răspunderea unui act de valoare de verdict.

Atunci când, prin superficialitate, incompetență sau lipsă de vigilență, se pierde momentul unui diagnostic precoce, înseamnă, de fapt, *„condamnarea la moarte"* a unei femei tinere, mamă, soție şi factor activ al societății.

În schimb, când deosebitele insistențe diagnostice duc, în final, la rezolvarea cazului, medicul poate avea conştiința datoriei împlinite.

5.2. INDICATORI STATISTICI DE APRECIERE A CALITĂȚII DIAGNOSTICULUI CITOLOGIC

1. Sensibilitatea screening-ului

Se defineşte ca raportul între numărul de frotiuri adevărat-pozitive şi numărul de frotiuri adevărat pozitive plus fals-negative. Sensibilitatea unui test este un indicator ce exprimă siguranța testului de a detecta cazurile de boală.

Scăderea sensibilității este evidențiată prin scăderea procentului de rezultate fals-negative.

2. Specificitatea

Este definită ca raportul dintre numărul rezultatelor adevărat –negative şi numărul de rezultate fals-pozitive şi adevărat-negative.

Specificitatea unui test este un indicator al abilităţii testului de a clasifica persoanele sănătoase ca neavând boala.

Ea depinde de frotiurile fals-pozitive, caracterizând în special erorile de screening datorită lipsei antrenamentului în interpretarea frotiurilor anormale cu tendinţă de a rămâne de „partea sigură". Sensibiltatea şi specificitatea nu sunt indicatori descriptivi independenţi.

Odată cu creşterea sensibilitătii şi scăderea virtuală a rezultatelor fals-negative, numărul de diagnostice fals-pozitive tinde să crească, şi viceversa.

Relaţia dintre sensibilitatea şi specificitatea unui test într-o situaţie de screening dată este descrisă cel mai bine de valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv sau negativ.

3.Valoarea predictivă, pozitivă şi negativă

prima este definită ca proporţia de subiecţi cu test pozitiv care au boală, respectiv subiecţi cu un test negativ care nu sunt bolnavi:

- VPP- număr rezultate adevărat pozitive / adevărat pozitive şi fals pozitive;
- VPN-număr rezultate adevărat-negative/ adevărat-negative şi fals negative.

Discordanţa dintre histologie şi citologie

Deşi se presupune că interpretarea histologică a unei biopsii de col uterin este „standardul de aur" cu care diagnosticul citologic al anomaliilor cervicale trebuie să fie

comparat, uneori însă examenul citologic este mai precis decât cel histopatologic.

Există câteva situaţii în care cele două metode de diagnostic nu sunt concordante (Koss 2000).

1.Citotestul indică ASCUS sau AGUS sau LGSIL, iar biopsia HGSIL sau cancer invaziv. Eroarea citologică poate fi de recoltare sau interpretare. Există însă şi leziuni ce nu-şi etalează celulele anormale.

2.Citotestul arată HGSIL sau carcinom, iar biopsia este repetat negativă Frotiurile acestea pot avea mai multe explicaţii:

- Unele leziuni care îşi etalează celulele canceroase sau displazice sunt foarte mici, putând fi distruse chiar de pensa de biopsie;
- Localizarea leziunilor în canal unde nu poate ajunge pensa de biopsie;
- Localizarea leziunilor pe vagin, unde este mai greu de reperat;
- Interpretarea greşită a unei biopsii ca leziune benignă.
- Atrofia de menopauză care poate afecta leziunile sincron cu epiteliul normal.

Au fost descrise leziuni etichetate ca metaplazie a celulelor de tranziţie, ele fiind de fapt aspecte neoplazice ce suferă atrofie.

- Citotestul sugerează o leziune cu o anumită origine, dar biopsia indică o leziune a altui organ sau cancer metastatic.

- Cutotestul evidentiază o HGSIL sau cancer, iar biopsia nu este concludentă.

Aceste două din urmă situaţii reprezintă erori de interpretare ale originii tumorii sau a gravităţii unei leziuni HGSIL etichetate cu displazii uşoare sau atipii.

5.3. EXAMENUL CLINIC

Examenul clinic constă într-o scurtă anamneză axată pe antecedentele ginecologice-obstetricale urmată de aplicarea valvelor şi efectuarea tuşeului vaginal şi rectal.

Datele anamnestice permit consemnarea la fiecare bolnavă *simptomele majore* ale bolii: leucoree, durere, sângerări intermenstruale sau în menopauză, sângerări la contact, asocierea acestora sau lipsa totală de simptome.

De obicei leucoreea este semnalată la un număr relativ redus de femei aflate la menopauză.

Urmărind dacă acest simptom are la femeile în menopauză vreo semnificaţie mai deosebită, s-a constatat că deşi 86,7% din cazurile cu leucoree în menopauză nu au ridicat la examenul obiectiv nici o suspiciune clinică, examinările paraclinice şi de laborator au relevat stări patologice care au impus prelevarea unei biopsii la 30,7% din cazuri.

La aproape1/2 din cazurile biopsate-47,8% s-a pus în evidenţă un cancer, ceea ce atestă semnificaţia oncologică netă a acestui simptom.

Sângerarea spontană (intermenstruală sau în menopauză)

şi cea provocată (la contact, la toaleta vaginală) sânt îndeobşte cunoscute drept semnale de alarmă în ginecologia oncologică, acordându-se din acest motiv o atenţie particulară.

În situaţia actuală când în cadrul prevalenţei cancerului colului uterin se descoperă încă numeroase cazuri de cancer invaziv, chiar în stadii avansate, anamneza, ea singură, efectuată corect, ne poate uneori orienta cu aproximaţie pe calea diagnosticului.

Luând în considerare faptul că realmente cancerul preclinic, prin definiţie asimptomatic, îşi poate trăda prezenţa prin semne asociate (diverse forme de cervicită), *rezultă ca anamnezei trebuie să i se acorde toată atenţia în cadrul oricărei activităţi de diagnostic al cancerului colului uterin.*

În orice col lezional şi mai ales la orice femeie aflată la vârsta de risc va trebui să se asocieze obligatoriu un examen citologic, nemaifiind permis hazardul de a decide aplicarea examenelor paraclinice şi de laborator numai pe baza impresiei clinice.

Examenul ginecologic

Constă în aplicarea valvelor, tactul combinat cu palparea abdomenului şi tactul rectal. Acest examen complex ne dirijează către diagnostic în cazul existenţei unor leziuni evidente pe colul uterin, când o tehnică rudimentară de biopsie reprezintă o simplă formalitate.

a) examenul clinic este un mijloc de investigaţie evident limitat, dar nu poate lipsi din cadrul examinării colului uterin şi este primul în secvenţa oricărei tehnici de examinare.
b) examenul clinic are o semnificaţie deosebită atunci când:

- este efectuat de primul medic la care apelează bolnava, de obicei practicianul generalist, ce practică un examen simplu şi expeditiv, îndrumând imediat pacienta către specialist şi făcând astfel primul pas de importanţă vitală în stabilirea diagnosticului;
- este efectuat cu multă grijă de medicul de specialitate, avertizat de posibilitatea existenţei unui cancer (chiar în spatele celei mai banale exocervicite) şi care avansează neîntârziat mijloace suplimentare de examinare, în vederea elucidării diagnosticului;
- este efectuat în cadrul unei instituţii specializate, pentru stabilirea gradului de extensie reală a leziunii, deci pentru stadializare (care este prin excelenţă clinică).

Examenul clinic poate hotărî restrângerea numărului de mijloace de investigaţie şi trecerea directă la biopsie numai în cazuri cu cancer invaziv evident.

Examenul clinic mai poate fi acceptat ca mijloc izolat de diagnostic de suspiciune, doar în cazul medicului nespecialist şi numai cu totul excepţional la nivel de specialist, atât timp cât examenul citologic este în uzul curent.

În concluzie, examenul clinic reprezintă prima verigă în diagnostic şi este indispensabil, chiar dacă prin el însuşi nu oferă posibilitatea unui diagnostic cu adevărat precoce; deschide însă calea celorlalte mijloace de investigaţie

5.4. PROBLEME SPECIALE DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL COLULUI UTERIN

Studiul histopatologic al anumitor modificări patologice la nivelul colului uterin, produse în sarcină şi în primele luni post-partum, a pus în evidenţă leziuni care ridică serioase dificultăţi de interpretare privind natura lor displazică sau chiar neoplazică preinvazivă, ca un răsunet local al modificărilor biologice generale din timpul puerperalităţii.

Ginecologul este pus să rezolve această dilemă iar o decizie eronată, într-un sens sau altul, poate fi foarte periculoasă
pentru viaţa bolnavei sau să ameninţe cu sacrificarea inutilă a vieţii fătului.

Urmărind numai problemele de diagnostic-mijloacele de biopsie folosite, momentul apelării la decizia histopatologică, modul de interpretare a datelor citologice si histopatologice- vom constata la diferiţi autori păreri foarte diferite care se încadrează în două tendinţe diametral opuse .

Unii, cei mai puţin numeroşi, sânt de părere că marea majoritate a CIE şi a displaziilor diagnosticate în cursul sarcinii şi alăptării sânt erori de diagnostic, susţinând cel mult că, dacă un CIE a existat în mod real în cursul sarcinii, prin actul naşterii şi prin procesul involutiv post-partum al colului, acesta s-a „vindecat" spontan.

Astfel, Stuppi, 1966, susţine în mod eronat ca unele modificări gravidice pot fi confundate cu un CIE, aducând ca argument faptul că în timp ce prevalenţa CIE în afara sarcinii variază după diferiţi autori între 0,1-0,4%, prevalenţa acestuia în sarcină ar fi la unii mult mai ridicată-:Kauf-

mann:0,44%Peckhan:0,20%, Marsh şi Fitzgerald 0,49%, Cuyler şi Greene 1,20%, Varangot 1,14%, Arenas şi Votta 1,8%, Bret şi Coupez- semnalează că 4 din 7 cazuri de CIE diagnosticate în sarcină au involuat spontan în post-partum.

La cealaltă extremă se situează marea majoritate a cercetătorilor care sânt de părere că leziunile de CIE, corect diagnosticate în cursul sarcinii, persistă în cea mai mare parte a cazurilor şi în post-partum şi că din acest punct de vedere între o situaţie cu sarcină prezentă şi una în afara sarcinii nu există nici o deosebire, singurul element care prezintă însemnătate fiind doar alegerea procedeului de diagnostic (biopsia) în funcţie de vârsta sarcinii şi alegerea momentului cel mai potrivit pentru aplicarea acestuia.

În sensul celor arătate, o serie de autori compară rezultatele unor examinări citologice şi histopatologice efectuate în timpul sarcinii, respectiv în lăuzie, şi constată, într-un mare procent de cazuri, persistenţa sau chiar agravarea leziunilor.

Spre exemplu, cităm pe Boutselis şi Ulery-, care, făcând o excelentă trecere în revistă arată că în acord cu Greene şi Peckham-, presupunerea conform căreia sarcina ar cauza modificări ale epiteliului cervical simulând sau „mimând" un cancer preinvaziv, este incorectă şi că diagnosticul de CIE în sarcină este absolut valid.

Concludente sunt datele lui Zilahi-1967, care, examinând colposcopic şi citologic 10.000 de gravide, găseşte 460 cazuri patologice .Din acestea urmăreşte 312 bolnave(258 atipii uşoare şi 54 atipii moderate) 1-6 ani şi execută în acest interval de timp 103 biopsii, evidenţiind 13 displazii agravate şi 3 CIE. El constată astfel că în afara sarcinii, la cele 312 bolnave urmărite, s-a produs involuţia leziunilor în 158 cazuri,

persistenţa în 121 cazuri şi progresiunea în 33 cazuri.

În literatura românească lipsind prezentări de serii mai mari de cancere intraepiteliale, problema diagnosticului CIE în sarcină şi lăuzie este discutată mai ales la modul general.

Este considerată posibilă existenţa CIE cu sarcină dar se arată ca ea ar ridica numeroase dificultăţi de diagnostic motivate de modificările cito-arhitectonice ale epiteliului cervical în graviditate, ce fac posibile erori de interpretare.

Recunoscând că modificările histopatologice şi citologice care alcătuiesc *criterii de diagnostic în CIE sânt aceleaşi în sarcină, cât şi în afara ei*(citat de Debiasi).

Novak socoteşte că anatomo-patologul trebuie să ştie care anume din anomaliile descoperite sânt expresia unui CIE şi care
anume sânt expresia unei disfuncţii celulare hiperreactive, caracteristică sarcinii.

Deci experienţa morfologului, proba timpului, o riguroasă supraveghere clinică, colposcopică şi citologică, ca şi alegerea judicioasă a mijloacelor şi momentului aplicării tehnicilor de diagnostic fac ca numărul erorilor fals pozitive să devină neglijabil

Pentru practică trebuie reţinut faptul că tehnica biopsiei (ne referim în special la conizaţie, care nu este un procedeu lipsit de risc în timpul sarcinii şi ca atare indicarea şi alegerea momentului efectuării ei trebuie să fie rezultatul hotărârii luate cu discernământ de către o echipă constituită dintr-un clinician obstretician, un colposcopist, un citolog şi un anatomo-patolog, care vor cântări cu multă grijă avantajele cât şi riscurile pentru mamă şi făt, respectând principiul- *poate nicăieri mai valabil decât aici- „primum nil nocere, deinde salutare".*

CAPITOLUL VI

INVAZIA ŞI DISEMINAREA TUMORALĂ

Majoritatea carcinoamelor de col uterin apar la joncţiunea epiteliului cilindric al endocolului cu epiteliul scuamos al exocolului şi după penetrarea membranei bazale, principalele căi de diseminare, sunt:

1. *Diseminarea locală* prin invazie, în patru direcţii principale:
   - *Extensia laterală* este calea majoră de extensie a cancerului de col uterin şi se produce prin limfaticele paracervicale în parametre;
   - *Extensia inferioară* se produce prin invazia directă a stromei vaginului şi prin permeaţia şi embolizarea vaselor limfatice submucoase;
   - *Extensia superioară* afectează endocolul proximal şi chiar şi segmentul uterin inferior în 20% din cazuri;
   - *Entensia anterioară,* invadând peretele vezicii urinare uneori până la mucoasă, sau posterioară, invadând peretele rectal.

2. *Diseminarea limfatică* de regulă urmează un model uzual de progresie metastatică, iniţial în prima staţie ganglionară pelvină, apoi către ganglionii paraaortici şi în final metastaze la distanţă;

3. *Diseminarea hematogenă* prin plexurile venoase şi prin venele paracervicale apare mai puţin frecvent, cele mai frecvente localizări ale metastazelor la distanţă fiind plămânul, ganglionii extrapelvini.
   Ficatul şi oasele şi foarte rar creierul, glandele suprarenale, splina sau pancreasul.

Complicaţiile cancerului de col uterin, sunt: sângerarea pe cale vaginală cu diferite grade de intensitate, fistule vezico-vaginale sau recto-vaginale, complicaţii prin compresie (dureri, simptome vezicale, simptome rectale, ocluzie intestinală, ureterohidronefroză şi insuficientă renală), suprainfecţia tumorii, complicaţii din partea metastazelor la distanţă şi foarte rar sindroame paraneoplazice.

6.1. CLASIFICAREA STADIALĂ ÎN NEOPLASMUL DE COL UTERIN

Clasificarea stadială a apărut din ideea de a sistematiza datele examenului obiectiv al unui caz dat, aflat pe o anumită treaptă a evoluţiei bolii, în vederea unei cât mai indicate evoluţii în indicaţia terapeutică şi pentru a se compara rezultatele diferitelor tipuri de tratament sau rezultatele diferitelor centre de terapie oncologică.

După ce o serie de autori sau unităţi medicale de prestigiu în terapia oncologică au propus diferite clasificări stadiale, mai mult sau mai puţin acceptate (Cullen, Chide, Schmitn, Taussig etc.), în anul 1929 Comisia de Cancer de pe lângă Liga Naţiunilor, încercând să facă ordine în această

problemă şi să unifice punctele de vedere atât de diferite ale autorilor, a propus o împărţire anatomo-clinică a procesului canceros cervical în 4 stadii care, cu unele modificări, se foloseşte şi azi.

Stadiul I: leziune strict limitată la col;

Stadiul II: cancer propagat la fundurile de sac vaginale sau la porţiunea juxta-uterină a parametrelor, cu păstrarea mobilităţii uterului;

Stadiul III: infiltrarea ambelor parametre cu limitarea mobilităţii uterine sau infiltrarea parametrului de o singură parte până la peretele escavaţiei pelvine, înfiltrarea parţială, metastaze izolate pe vagin sau invadarea izolată a ganglionilor pelvini;

Stadiul IV: infiltrarea ambelor parametre până la peretele osos, infiltrarea în totalitate a vaginului; propagarea procesului neoplazic la vezică sau numai la rect; prezenţa metastazelor la distantă.

Această clasificare a însemnat un pas înainte, dar însuficienţele ei decurgeau din faptul ca definiţia fiecărui stadiu nu a fost bine precizată, permiţând interpretări mai mult sau mai puţin subiective şi de aici imposibilitatea grupării mai ferme a cazurilor şi a comprimării corecte a rezultatelor în funcţie de stadiu.

În 1937 se aduce o nouă modificare clasificărilor stadiale sub egida Organizaţiei de Igienă a Ligii Naţiunilor. Un comitet în frunte cu Heyman, folosind acelaşi criteriu al extinderii anatomo-clinice a tumorii, stabileşte în evoluţia cancerului uterin tot 4 stadii, dar mai exact definite.

Această clasificare, cu modificarea adusă în anul 1950 prin adăugarea stadiului O, echivalent cancerului intraepitelial, şi cu adoptarea sistemului TNM în 1953 este valabilă şi astăzi.

Constatându-se că principala deficienţă a clasificărilor stadiale amintite se datorează lipsei unei definiri precise a gradului de extensiune a bolii, Uniunea Internaţională contra Cancerului afiliată la OMS, înfiinţează în 1950 cu Comitet de Nomenclatură şi Statistică a Tumorilor care, în 1953, adoptă sistemul TNM realizat la Paris de către Denoix şi colaboratori, intre 1943-1952.

Trebuie menţionată preocuparea pentru stabilirea unei clasificări pe stadii clinice a tumorilor maligne, existentă în cadrul Institutului Oncologic Bucureşti încă din 1949, exteriorizată prin elaborarea unei clasificări de principalele localizări, publicată în 1954, 1957 şi apoi ameliorată mult şi detaliată conform sistemului TNM în 1959 şi 1964.

Studiul evoluţiei bolii la un moment dat nu este reflectat doar de gradul de extensie a neoplasmului, aşa cum este el determinat prin mijloacele de investigaţie curent folosite în scop diagnostic, ci şi de o serie de alţi factori neintegraţi în clasificările amintite, ca de pildă, tipul histologic al tumorii, relaţia tumoră-gazda, intervalul dintre primul semn perceput de bolnavă şi momentul diagnosticului etc.

Sistemul TNM foloseşte, din multitudinea factorilor care definesc gradul de extensie a bolii, trei elemente clinice care sunt cele mai reprezentative şi totodată cele mai uşor de apreciat obiectiv: T- tumoră primară; N- adenopatie regională; M-metastază la distanţă.

Prin definiţie se descriu pentru fiecare categorie „T" mai multe trepte:T1-T4, la care se mai adaugă T0

echivalentul lui „T" pentru carcinomul intraepitelial.

La fel se consideră pentru „N" 4 grade N0-N3, la care se adaugă Nx, în situaţia unei localizări profunde în care categoria de N nu poate fi stabilită.

După 1966 s-au mai adăugat unele precizări de fineţe categoriei N şi anume simbolul (+) sai (-) semnalând prezenţa sau lipsa de invazie microscopică a adenopatiei şi simbolurile (a) şi (b) care precizează dacă adenopatia palpabilă este, respectiv nu este, clinic suspectată de invazie neoplazică.

Categoria „M" are numai două trepte:M0, fără metastază şiM1, cu metastaze, decelabile prin examinări clinice şi paraclinice curente.

În legătură cu aplicarea sistemului TNM la clasificarea pe stadii clinice ale cancerului uterin, în 1968 UICC mai face precizări referitoare la mijloacele care trebuie folosite pentru stabilirea extensiunii neoplaziei: examenul clinic prin inspecţie şi palpare(tuşeu vaginal şi obligatoriu rectal), examinări radiografice simple(radioscopie pulmonară, radiografia scheletului, în primul rând oasele bazinului), mijloacele care mai pot fi folosite: curetajul endocervical, hieterometria, conizaţia sau amputaţia colului şi mijloace, neadmise iniţial, dar care se recomandă a fi folosite în viitor:colposcopia, urografia, pelviografia, limfografia, venigrafia sau arterografia.

Se remarcă prin urmare faptul că în încadrarea exactă pe stadii nu se mai folosesc doar mijloace clinice de examinare ci şi o serie de mijloace paraclinice şi de laborator.

În felul acesta, se poate ajunge la o definire cât mai exactă a categoriilor T,N şi M, după cum urmează:

T.T1s:cancer invaziv preclinic (diagnosticat exclusiv histo-patologic-microcancer);

T2:T2a:cancer cu extensiune exclusivă la vagin, maximum2/3 superioare;

T2b:cancer cu extensiune la parametru, cu sau fără cuprinderea vaginului;

T3:cancerul cu invadarea 1/3 inferioare a vaginului, invadarea parametrelor până la peretele pelvin;

T4:Cancerul extins în afara pelvisului, invadarea vezicii sau a rectului;

N.Nx:adenopatie regională neaccesibilă şi nevizibilă [N(+) şi N(-), cu sau fără invadare neoplazică, histologic dovedită];

N0:fără adenopatie regională palpabilă;

N1-ganglioni regionali deformaţi de limfografie;

N2-masă palpabilă, fixată la peretele pelvin, cu spaţiu liber între aceasta şi tumoare;

M.M0:fără metastaze la distanţă decelabile;

M1:metastaze (inclusiv adenopatiile aflate deasupra bifurcării arterelor iliace comune).

Există uneori reale greutăţi în încadrarea stadială corectă a unui caz.

Ne referim îndeosebi la cazul de infiltrare a parametrelor care nu întotdeauna poate fi un mod exact apreciat.

Faptul că un parametru este infiltrat nu atestă invazia sigură neoplazică; este greu să se stabilească precis cât anume este infiltraţie neoplazică şi cât inflamatorie, preexistentă sau concomitentă unei leziuni cervicale neoplazice exofitice, de obicei suprainfectată.

În asemenea cazuri palparea este uneori extrem de dureroasă, fapt ce a determinat pe unii autori să recomande palparea sub narcoză pentru a evita contracţia reflexă a

musculaturii abdominale.

Astăzi există mai multe sisteme de stadializare a cancerului de col uterin: *sistemul de stadializare FIGO,* care ia în considerare doar evoluţia categoriei T(tumor), şi care interzice utilizarea chirurgiei abdominale, a limfamiografiei, a tomografiei computerizate, sau a imagisticii prin rezonanţă magnetică nucleară, *sistemul de stadializare M.D. Anderson* care include evaluări ale volumului tumoral, *sistemul de stadializare propus de AJCC,* un *sistem de stadializare patologică TNM* care se referă în primul rând la pacientele tratate chirurgical şi sistemul de stadializare TNM aparţinând UICC; în ultimile ediţii, a IV-a şi a V-a, *clasificarea TNM a tumorilor ginecologice concide cu clasificarea FIGO.*

Sistemul de stadializare TNM aparţinând UICC. UICC (Uniunea Internaţională Contra Cancerului) a adoptat în 1979 sistemul TNM. Sistemul constă în descrierea a două clasificări pentru fiecare localizare:

- *Clasificarea clinică preterapeutică* notată cu TNM (sau cTNM), ce se bazează pe rezultatele obţinute înaintea tratamentului, în urma examinării fizice, imagistice, endoscopice, bioptice şi chirurgicale;

- *Clasificarea histopatologică postchirurgicală* (notată cu pTNM), ce se bazează pe rezultatele obţinute din examinarea chirurgicală şi evaluarea patologică a tumorii primare, incluzând şi evaluarea ganglionilor limfatici regionali (pN), cât şi a metastazelor la distanţă (pM).

TNM categorii	FIGO stadii	Descriere
Tx		Tumoră primară care nu poate fi evaluată
To		Fără evidenţierea tumorii primare
Tis	0	Carcinom in situ
T1		Carcinom limitat la colul uterin
T1a	Ia	Carcinom microinvaziv diagnosticat numai prin microscopie
T1a1	Ia1	Invazie stromală minimă evidenţiabilă microscopic
T1a2	Ia2	Tumoră ce invadează 5 mm sau mai puţin în adâncime începând de la baza epiteliului şi 7 mm sau mai puţin în întindere pe orizontală
T1b	Ib	Tumora mai mare ca T1a2, dar limitată la col
T2	II	Carcinom extins dincolo de uter, dar nu până la peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului
T2a	IIa	Fără invazie parametrială, dar cu invazia 2/3 superioare din vagin
T2b	IIb	Cu invazie parametrială
T3	III	Carcinom extins la peretele pelvic şi/sau 1/3 inferioară a vaginului şi/sau prezenţa hidronefrozei sau rinichi nefuncţional
T3a	IIIa	Carcinom extins invadând 1/3 inferioară a vaginului, fără extensie la peretele pelvic
T3b	IIIb	Tumora extinsă la peretele pelvic şi/sau prezenţa hidronefrozei sau a rinichiului nefuncţional
T4	IVa	Tumora invadează mucoasa vezicii sau rectului şi/sau tumora extinsă dincolo de pelvis
M1	IVb	Metastază la distanţă

Tabel nr.2 Clasificarea clinică preterapeutică TNM

STADIUL 0	Tis	No	Mo
STADIUL IA	T1a	No	Mo
STADIUL IB	T1b	No	Mo
STADIUL IIA	T2a	No	Mo
STADIUL IIB	T2b	No	Mo
STADIUL IIIA	T3a	No	Mo
STADIUL IIIB	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 orice N	Mo Mo Mo Mo
STADIUL IVA	T4	orice N	Mo
STADIUL IVB	orice T	orice N	M1

Tabel 3. Clasificarea stadială

Există uneori dificultăţi reale în încadrarea stadială. Acestea se referă în special la aprecierea gradului de infiltrare a parametrelor.

Faptul că un parametru este infiltrat, nu atestă cu siguranţă invadarea lui neoplazică.

Este foarte greu să se facă o limită precisă între invazia neoplazică şi infiltrată inflamatorie preexistentă sau coexistentă unei leziuni cervicale, de obicei suprainfectată.

În caz că nu suntem siguri între două stadii posibile , vom încadra în stadiul mai puţin avansat.

Concluzii - Clasificarea stadială are un caracter relativ, existând un procent de eroare în aprecierea clinică a extinderii procesului canceros.

O astfel de atitudine ne poate permite stabilirea unui diagnostic corect şi competent, urmat de instituirea unei terapeutici corespunzătoare.

CAPITOLUL VII

TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Aplicarea unul tratament într-un cancer cervical trebuie să fie individualizat după :

- Stadiul clinic;
- Gradul de malignitate al tumorii;
- Vârsta bolnavei;
- Bilanţ complet funcţional şi metabolic al organismului acesteia;
- Tipul histologic

CIN şi CIE se întâlnesc preponderent la vârstele tinere, când de cele mai multe ori femeile aflate în această situaţie îşi doresc copii. În aceste condiţii tratamentul CIN şi CIE trebuie să ţină cont de trei factori:

să fie eficiente în sensul împiedicării recidivelor şi a evoluţie spre cancer invaziv;

să fie un tratament conservator care să păstreze cât mai bine integritatea CU;

să fie economic.

În prezent în tratamentul cancerului CIN există următoarele posibilităţi:

1.*Metode distructive locale*:

a) Electrocauterizarea;
b) Criochirurgia;

c) Chirurgia cu laser;
d) Alte metode .

2.Metode conservatoare chirurgicale;
3.Chirurgia radicală.

Electrocauterizarea –este folosita de obicei în tratamentul leziunilor la limită cu normalul precum: ectopii, metaplazii pavimentoase. Ca eficienţă însă electro-cauterizarea a fost depăşită de criochirurgie şi de chirurgia cu laser.

Criochirurgia –poate fi aplicată ca metoda terapeutica în CIN dependent de colposcopie. Se practică numai după ce se realizează o colposcopie cu biopsii fragmentate ţintite şi un chiuretaj endocervical care să excludă leziunile neoplazice endicervicale.

Terapia cu laser – pot fi utilizate două tipuri de lasere: cu CO2 cel mai frecvent şi cu argon cel mai recent dar de utilizare limitată.

Alte metode:

Biopsia ţintită colposcopic verificată ulterior prin examene citologice repetate.

Electrorezecţia - procedeul extirpării electro-chirurgicale LEEP (*„loop electrosirgical excision procedure*").

Este o tehnică nouă pentru diagnosticul ambulatoriu şi tratamentul leziunilor cervicale displazice. Principiul este asemănător electroconizatiei.

Metode conservatoare chirurgicale

Sunt reprezentate de conizaţie şi amputaţia de col.

Conizaţia constă în extirparea întregului exocol împreună cu toată zona de joncţiune împreună cu o porţiune de 2cm de canal cervical.

Amputaţia de col-este o amputaţie intravaginală a colului uterin şi are aceleaşi indicaţii ca şi conizaţia de col.

Metode chirurgicale radicale

a) **Histerectomia simplă** - se practică când colposcopic există certitudinea unor leziuni ce nu cuprind bolta vaginală.

b) **Histerectomia totală cu coleret vaginal** - constă în histerectomie şi extirparea unei manşete vaginale.

Dintre mijloacele terapeutice utilizate în oncologie (radioterapie, chirurgie, chimioterapia, hormonoterapia, şi imunoterapia) singurele care se utilizează astăzi în tratamentul cancerului de col uterin cu intenţie de radicalitate sunt intervenţiile chirurgicale şi procedurile radiologice.

Instituirea uneia sau alteia din aceste două modalităţi terapeutice, depinde în primul rând de stadiul evolutiv al bolii. Este însă un fapt bine stabilit că stadializarea cancerului de col uterin, bazându-se numai pe examenul clinic, este supusă erorilor, nu corespunde întotdeauna cu situaţia reală de diseminare histologică.

Particular, există probleme legate de tratamentul leziunilor displazice severe şi a carcinomului "în situ"; ele se referă la exerezele considerate incomplete şi constau în

leziunile displazice la nivelul marginilor piesei operatorii, fie spre endocol, fie spre domul vaginal. Proporţia exerezelor incomplete variază pe diferite studii, iar recomandările făcute vizează:

Fie o curieterapie complementară;

Fie o supraveghere citologică şi colposcopică urmată de vaporizare cu laser la trei luni după intervenţia chirurgicală;

Fie completarea intervenţiei imediat în cazul leziunilor displazice prezente pe marginile piesei operatorii.

Cu excepţia carcinomului intraepitelial, carcinomul microinvaziv şi eventual a micro-cancerului, care au numai indicaţii chirurgicale, toate celelalte stadii evolutive beneficiază în primul rând de tratament radiologic, al cărui rezultate sunt în orice caz mai bune decât actul chirurgical ar fi efectuat ca unică măsură terapeutică sau „d` emblee" din următoarele motive:

- actul operator executat pe parametre infiltrate neoplazic microscopice favorizează diseminarea procesului canceros în ţesutul pelvin înconjurător „răscolit" în timpul operaţiei;
- postoperator sunt create condiţii optime pentru grefarea şi prinderea celulelor canceroase datorită stazei circulatorii şi inhibării S.D.H-ului pelvin prin actul chirurgical;
- intervenţia chirurgicală deschide anumite spaţii conjunctive unde celulele canceroase pot fi vehiculate, ducând la dezvoltarea de metastaze bizare, care nu se întâlnesc spontan în practică;
- actul operator nu poate extirpa pedicolul subureteral al retinacolului uterin (format din ligamentele cardinale ale lui Mackenrodt, ligamentele utero-sacrate şi ligamentele utero-vezico-pubiene). Extirparea în totalitate a acestor formaţiuni anatomice conjunctivo-vasculare ar declanşa complicaţii urologice grave ce survin prin interceptarea nervilor destinaţi vezicii urinare care traversează subureteral în extremitatea lui externă;
- intervenţia chirurgicală efectuată într-o perioadă de puseu evolutiv al tumorii(greu de apreciat în cancerul colului uterin) poate biciui evoluţia neoplaziei. Iradierea preoperatorie pune însă chirurgul în faţa unei leziuni, dacă nu distrusă, cel puţin oprită din evoluţia ei.

Din aceste motive, actul chirurgical practicat ca tratament unic, nu poate obţine vindecări comparabile cu cele ale tratamentului radiologic asociat cu tratamentul chirurgical decât cel mult pentru stadiul I; în stadiul II rezultatele sunt însă mult diferenţiate.

În stadiul III tratamentul exclusiv chirurgical produce adevărate dezastre în comparaţie cu rezultatele bune obţinute exclusiv prin tratament radioterapic (radiul aplicat local şi telecobaltoterapie).

După preiradiere chirurgul operează într-un ţesut pelvin sterilizat oncologic sau cu procesul neoplazic oprit temporar din evoluţie şi în plus pe un teren lipsit de agresivitate microbiană. Înainte de introducere în practică a curieterapiei şi antibioterapiei, mortalitatea era în jurul cifrei de 25-35%(majoritatea complicaţiilor fiind de natură septică) pentru ca astăzi să scadă la sub 1% şi aceasta în mare parte datorită sterilizarii procesului infecţios de la nivelul colului uterin prin aplicarea de radium.

Un alt mare avantaj al preiradierii îl reprezintă

distrugerea focarului canceros de la nivelul colului şi posibilitatea de a steriliza oncologic pediculii suburetali (a căror extirpare largă este periculoasă) şi limfaticile jumătăţii superioare a vaginului care pot fi infiltrate neoplazic.

Combătând deci masa tumorală şi suprimând hemoragia, actinoterapia contribuie indirect şi la refacerea echilibrului biologic al bolnavelor, la care se adaugă aseptizarea maximală a colului şi ţesutului conjunctiv pelvin.

Dacă radioterapia, în special radium-terapia sau aplicaţiilor locale de perle de cobalt radioactiv poate steriliza microbian(sau reduce la maximum microbismul)colul uterin şi ţesutul conjunctiv pelvin (ratinaculum uteri), ea poate activa în schimb procesele inflamatorii anexiale preexistente ducând la apariţia de peritonite cu evoluţie extrem de gravă.

De aceea este obligatorie asanarea acestor focare septice anexiale sau intrauterine (piometrie) înainte de a începe tratamentul actinic.

Prin asanare se înţelege anexectomia sau histerectomia subtotală.

În concluzie iradierea preoperatorie, de contact (radiul sau perle de cobalt) realizează condiţii optime pentru interventia chirurgicală care, dintr-un radicalism maximal anatomic se transformă într-o exereză mai fiziologică extirpând larg ceea ce nu poate steriliza iradierea şi păstrând pe loc zone fiziologice pe care iradierea le sterilizează (pediculii subureterali cu nervii vezicii urinare).

În cancerul de col uterin *stadiul 0,* tratamentul de elecţie este cel chirurgical, iar radioterapia(numai curieterapie intracavitară) are un rol foarte important la pacientele cu contraindicaţii de ordin medical pentru efectuarea intervenţiei chirurgicale.

În *stadiul IA(carcinom microinvaziv)*, conduita terapeutică

este în linii mari aceeaşi, dar pentru stadiul IA2 intervenţia chirurgicală va trebui să realizeze şi limfadenectomia pelvină bilaterală, iar radioterapia va fi administrată şi prin fascicul extern.

Carcinoamele de col uterin în stadiul IB şi IIA, pot fi tratate eficace fie prin radioterapie, fie prin intervenţie chirurgicală radicală

În caz de nesterilizare a colului sau în prezenta metastazelor ganglionare, iradiere externă postoperator după vindecarea plăgii.

Pentru *stadiile IIB, III şi IVA*, tratamentul iniţial este radioterapia(iradiere externă şi curieterapie intracavitară), urmată, acolo unde este posibil de intervenţia chirurgicală radicală (limfadenohisterocolpectomie).Pentru piesa nesterilă, paciente inoperabile sau adenopatie lomboaortică, se poate face suplimentare de iradiere şi chimioterapie. Stadiile IVB beneficiază numai de tratament paliativ: tradieri concentrate, pe câmpuri mici, chimioterapie, intervenţii chirurgicale de necesitate.

Avem indicaţii terapeutice pentru situaţii particulare: carcinomul de col uterin cu celule mici, cancerul de col uterin recidivat local, cancerul de col uterin nesuspectat descoperit pe piesa de histerectomie, carcinomul de col restant (de bont cervical), carcinomul de col uterin şi sarcina.

De la regulile expuse fac excepţie carcinoamele microinvazive şi microcancerele care se operează „d`emblee" practicându-se acelaşi timp larg de operaţii.

Forma preinvazivă a cancerului colului uterin (epiteliomul intraepitelial) beneficiază de tratament chirurgical conservativ (conizaţie sau histerectomie totală simplă în funcţie de vârsta bolnavei, starea maritală,

posibilitățile de supraveghere post-terapeutică, certitudinea diagnosticului), fără iradiere pre-sau postoperatorie.

Tehnicile chirurgicale utilizate în cancerul de col uterin, sunt: laparotomia preterapeutică, terapia ablativă superficială (crioterapie, terapia cu laser cu bioxid de carbon și excizia cu ansă diatermă), conizația colului uterin, histerectomia totală tip I, radicală modificată tip II, radicală tip III și mai rar exenterația pelvină.

În mod curent, cele două modalități de radioterapie sunt iradierea pelvisului cu fascicul extern de fotoni și curieterapia.

Iradierea externă se face cu 1,8-2 Gy/zi, 5 fracțiuni/săptămână, cu fascicule de fotoni cu energie de 15 MV sau mai mare, două câmpuri tratate zilnic. Tehnica de curieterapie utilizată este cea intracavitară (utero-vaginală), realizată cu debit mic al dozei. Sau prin tehnici afterloading cu debit mare.

Tratamentul chirurgical aplicat după iradiere are multiple avantaje în sensul că procesul tumoral este distrus sau oprit în evoluție;

infectia cervico-vaginală și parametrală este minimă;

bolnava este reechilibrată din punct de vedere biologic;

riscul de diseminare neoplazică prin actul operator este redus la minimum, operându-se pe un pelvis sterilizat oncologic sau cu celularitate canceroasă inhibată puternic prin iradiere;

se poate practica o chirurgie de exereză rațională (păstrându-și însă caracterul de radicalitate) prin extirparea limitată a pediculului, subureteral numai în jumătatea lui internă.

Se evită astfel tulburările vezicale (pareze, retenții de urină, infecții urinare).

Nervii motori al vezicii ieșiți din plexul hipogastric inferior (ganglionii lui Lee-Frankenhauser) merg spre vezică prin treimea externă a pediculului subureteral deasupra ridicătorilor anali.

Între iradiere și extirparea chirurgicală este bine să se lase un interval de 4-6 săptămâni, interval necesar pentru refacerea biologică a bolnavelor.

S-a constatat că operând mai repede , există posibilitatea unor hemoragii mari și a unui disconfort tehnic.

Nu trebuie uitat faptul că acțiunea oncolitică a radiațiilor persistă un timp și după terminarea iradierii.

Rezumând posibilitățile terapeutice ale chirurgiei și ale radioterapiei, se observă că ele nu se exclud, ci se completează.

Actul operator extirpă resturile tumorale ale colului prevenind recidivele la acest nivel și îndepărtează întregul țesut conjunctiv posibil a fi extirpat fără a crea infirmități fiziologice, inclusiv ganglionii limfatici pe care curieterapia nu-i poate influența din cauza distanței față de sursele radifere, iar iradierea externă cu energii înalte sterilizează numai parțial.

Chimioterapia în cancerul de col uterin utilizează: cisplatin, 5 fluorouracil, hidroxiuree, mitomicin C, ifosfamidă și se poate aplica: concomitent cu radioterapia, cu terapie neoadjuvantă, adjuvantă postoperatorie sau paliativă.

Supravegherea postterapeutică, se face prin controale periodice la o lună sau la terminarea tratamentului și apoi din trei în trei luni, prin: anamneză, examen clinic general și local genital, investigațiile paraclinice uzuale și alte investigații specifice necesare de la caz la caz.

Inutilitatea iradierii la formele preinvazive este dictată

de limitarea leziunii strict la nivelul colului şi de lipsa invaziei ganglionare. Deşi demnalată de unii autori, diseminarea ganglionară este atât de rar întâlnită în practică încât nu ar justifica radioterapia postoperatorie şi sistematică, care nu este lipsită de complicaţii uneori grave.

În ce priveşte obiectivele interventiei chirurgicale, ele urmăresc extirparea în bloc a tuturor ţesuturilor posibil invadate şi nesterilizate de actinoterapie, împedicând astfel apariţia recidivelor.

7.1. ROLUL CURIETERAPIEI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN

În funcţie de căile de abord posibile, se practică următoarele tehnici: curieterapia de suprafaţă, în mulaj, curieterapia intracavitară, curietarapia interstiţială şi curieterapia intraluminală.

În funcţie de modul de încărcare a sursei în aplicatori, curieterapia se poate face: prin încărcarea manuală a sursei sau prin încărcarea automată a sursei.

În funcţie de momentul încărcării sursei în aplicatori, există: tehnici de curieterapie cu aplicatori preîncărcaţi şi tehnici afterloading, de încărcare a sursei în aplicatori, după poziţionarea acestora în mod corect.

În funcţie de debitul dozei utilizat, curieterapia poate fi: cu debit mic(LDR), cu debit mediu(MDR), cu debit mare (HDR) sau pulsatorie (PDR).

În funcţie de localizarea tumorii şi de scopul propus, curieterapia se poate utiliza: singură sau în asociere cu iradierea externă.

Elaborarea planului de tratament în curieterapie, presupune parcurgerea unor etape esenţiale: stabilirea indicaţiei de curieterapie şi a modului de asociere a ei sau nu cu iradierea externă şi cu alte tratamente specifice oncologice, delimitarea volumului tumoral, alegerea tehnicii de curieterapie, montarea aplicatorilor în poziţie, calcului dozimetric, realizarea practică a iradierii şi analiza planului de tratament şi optimizarea lui. În cazul cancerului de col uterin, asocierea iradierii externe cu curieterapia intracavitară, în funcţie de stadiul clinic al bolii, se face în mod diferit, în diferite centre terapeutice.

Curieterapia intracavitară iniţială, este indicată în cancerul colului uterin stadiu I şi IIA şi în unele cazuri ale stadiului IIB, cu tumoare de mici dimensiuni.

În cancerul colului uterin avansat, stadiile IIB, III şi IV, tratamentul trebuie început cu iradierea externă a întregului pelvis.

Curieterapia se poate realiza cu debit scăzut(LDR), prin iradiere continuă, în condiţii de spitalizare, cu 10-15 Gy/zi, sau se poate realiza cu debit înalt (HDR), printr-o tehnică discontinuă, fracţionată în 1-2 şedinţe/săptămână, cu 4-7 Gy/10 minute.

Fletcher a precizat trei condiţii esenţiale pentru realizarea unei curieterapii corecte în cancerul de col uterin:

- Geometria curselor radioactive, trebuie să prevină apariţia regiunilor de subdozare la nivelul sau în jurul colului uterin;
- O doză adecvată trebuie administrată regiunilor paracervicale;
- Toleranţa mucoasei trebuie respectată.
- Există trei tipuri principale de iradiere intracavitară în cancerul de col uterin:

- Tehnica fracționată de intensitate înaltă („high intensity fractionated tehnique"), care se utilizează în metoda Stockholm;
- Tehnica continuă de intensitate joasă („low intensity prolonged tehnique"), care este folosită în tratamentul prin metodele Paris și Manchester;
- Tehnica afterloading cu debit înalt („high dose rate remote afterloading technique").

7.2. TRATAMENTUL CARCINOMULUI INTEREPITELIAL

Perfecționarea mijloacelor de depistare precoce a cancerului colului uterin aduce în fața medicului terapeut un număr din ce în ce mai mare de cazuri cu leziuni preinvazive. Comportamentul și evoluția acestora, cu totul diferită de a carcinomului invaziv, presupune modificarea concepției de radicalitate oncologică în abordarea lor.

Indicația terapeutică presupune în primul rând un diagnostic de certitudine.

Dacă în stadiile invazive ale cancerului colului uterin tratamentul este oarecum codificat, studiul intraepitelial este abordat la ora actuală mai mult în funcție de convingerile proprii, de experiența și temperamentul medicului, terapeutice utilizate reflectă încă nesiguranța și discuțiile legate de însăși existenta epiteliomului intraepitelial cu leziune malignă.

Stadiul intraepitelial pur beneficiază, în principiu, de un tratament eminamente conservator, prin care se păstrează

integritatea morfofuncțională a aparatului genital.

În acest sens conizația diagnostică devine și act terapeutic.

Pornind de la ideea că singurul diagnostic de certitudine este diagnosticul histologic(efectuat pe o piesă unică de biopsie care să depășească microscopic limitele leziunii), putem considera că numai in aceste condiții conizația poate intra în discuție ca act terapeutic definitiv.

Douay este de părere că o biopsie largă, efectuată cu pensa mușcătoare poate înlătura în totalitatea ei o leziune strict localizată, deci în anumite condiții o asemenea biopsie poate fi considerată și ca act terapeutic suficient și eficace.

Cancerul colului uterin poate avea însă, pe de o parte, o origine pluricentrică, plurifocală, exo și endocervicală, iar pe de altă parte, epiteliomul intraepitelial poate fi în realitate(la un examen histopatologic mai extins) un microcancer, prezentând la periferia lui o zonă de invazie de câțiva mm.

Aceste motive îl determină pe Huguier-1965 să considere că descoperirea ulterioară a unui cancer invaziv este cu atât mai frecventă cu cât biopsia este mai puțin extinsă.

Amputația colului sub formă de conizație propusă de Varangot, Dargent, Green-1966, Adelman și Hajdu-1967, Antoine-1966, amputația intravaginală recomandată de Bourg, Hinselmann, Magendie, Moulonguet, de Watteville, sau amputația supravaginală, propusa de Varangot, în funcție de extinderea leziunii, reprezintă singura metodă care oferă posibilitatea unui diagnostic de certitudine și realizarea concomitentă a unei terapeutici în același timp conservativă și eficientă.

Considerând cancerul colului uterin mai invaziv decât se crede și analizând frecvența cu care epiteliomul intraepitelial reprezintă de fapt una din „măștile" anatomo-clinice sub care se prezintă carcinomul invaziv, Galvin, Te Linde,Keller, Meigs preferă intervențiile radicale de tipul limfadeno-histerectomiilor lărgite, asemănătoare cu cele care se practică în mod curent în cancerele invazive.

Curieterapia poate fi indicată numai în cazurile în care biopsia insuficientă nu poate fi urmată de o intervenție chirurgicală ca urmare a unor contraindicații de ordin medical(cardiopatii decompensate, obezitate etc).

În aceste cazuri, însă, diagnosticul de leziune preinvazivă nu este un diagnostic de certitudine, deoarece biopsia a recoltat numai porțiunea marginală de epiteliom *in situ* a leziunii posibil invazive și în consecință tratamentul radiologic se adresează de fapt acestei ultime eventualități.

După Cheynier-1966, recidivele post-terapeutice sânt în marea lor majoritate fie consecința unei erori de interpretare anatomopatologică(leziunea extirpată este în realitate invazivă), fie consecința unei exereze insuficiente.

Problema tratamentului epiteliomului intraepitelial este deci presărată de numeroase incertitudini și dificultăți, a căror rezolvare depinde de corectitudinea ginecologului și de măiestria anatomopatologului.

În aceste condiții, nu se poate vorbi de o standardizare a tratamentului, mai ales dacă luăm în considerare că frecvența maximă a leziunii este situată în perioada de fertilitate a femeii.

Mousselon și colab.-1969, stabilesc indicația terapeutică în funcție de precizarea diagnosticului (într-un singur timp sau în timpi succesivi).

Dacă diagnosticul a fost precizat într-un singur timp,

autorii iau în considerare două eventualități: coexistența unor leziuni genitale benigne (prolaps, fibrom, inflamații metroanexiale cronice etc.) și posibilitatea ca epiteliomul intraepitelial să fie grefat pe un aparat genital lipsit de alte leziuni importante.

Față de prima eventualitate, autorii recomandă histerectomia totală simplă(abdominală sau vaginală) cu extirparea manșetei vaginale pericervicale.

Histerectomia totală vaginală este indicată în primul rând la cazurile cu prolaps genital, realizându-se tratamentul concomitent al carcinomului intraepitelial cât și al prolapsului.

Calea vaginală oferă în unele situații avantaje față de calea abdominală, permițând controlul vizual al leziunii canceroase exocervicale cu ajutorul testului Lahm-Schiller.(Există situații unde carcinomul intraepitelial este plasat într-o zonă mare de leucoplazie ce se întinde dincolo de fundurile de sac vaginale).

Calea abdominală este preferată ori de câte ori epiteliomul intraepitelial este însoțit de leziuni inflamatorii sau tumorale utero-anexiale și este considerată obligatorie la cazurile cu laparatomii în antecedente (eventuale aderențe ale intestinului)și când există suspiciunea că epiteliomul în situ într-o anumită zonă a lui poate fi invaziv.

În cea de a doua eventualitate (epiteliomul intraepitelial grefat pe un aparat genital lipsit de alte leziuni importante, la femei tinere în activitate genitală și care doresc să aibă și copii), Mousselon și colaboratorii consideră conizația diagnostică suficientă ca act terapeutic radical, renunțându-se la alte procedee de exereză, mai largi.

La femeile cu problema maternității rezolvată sau la

care posibilitatea de procreare este exclusă, autorii recomandă histerectomia totală, eliminând orice posibilitate de eroare diagnostică şi scutind femeia de grija permanentă a controalelor periodice.

Dacă diagnosticul a fost precizat în timpi succesivi (biopsie simplă urmată de conizaţie), atitudinea terapeutică depinde de aspectul microscopic al tranşei de secţiune.

Dacă tranşa de secţiune trece prin ţesut sănătos(eventualitate care se întâlneşte în 60-70% din cazuri) autorii renunţă la alte măsuri citologice, iar bolnava este controlată colposcopic. Dacă examenul microscopic al piesei de conizaţie arată că leziunea cuprinde şi tranşa de acţiune, se va trece la completarea exerezei. Exereza se va lărgi fie printr-o amputaţie de col, care mai poate permite o eventuală graviditate.

Amputaţia colului se poate efectua fie pe cale vaginală, fie pe cale abdominală, după tehnica lui Huguier sau prin colpohisterectomie subfundică, procedeul Aburel, în funcţie de starea aparatului genital.

Intervenţia imaginată de Aburel are avantajul de a se putea extinde lateral spre parametre şi spre aria ganglionară, păstrându-se fundul uterin cu anexele şi pediculii lombovarieni.

Indicaţia colpohisterectomie subfundice poate fi deci lărgită şi pentru unele cazuri de carcinoame microinvazive, cunoscut fiind că în aceste situaţii extensiunea procesului neoplazic spre corpul uterin este practic inexistentă.

Metodele utilizate în tratamentul epiteliomului intraepitelial sânt, multiple.

Nu pot fi considerate însă ca metode corecte decât conizaţia, amputaţia de col intravaginală şi supravaginală şi histerectomia totală simplă, cu sau fără extirparea manşetei

vaginale pericervicale.

Toate metodele care extirpă mai puţin decât o conizaţie sau mai mult decât o histerectomie totală simplă trebuie considerate ca necorespunzătoare şi eliminate din practică; primele pentru motivul că nu asigură un diagnostic de corectitudine iar cele care depăşesc limitele unei histerectomii totale simple nu sânt justificate de gravitatea leziunii.

7.3. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ ÎN STADIILE I ŞI II

SUPERIORITATEA TRATAMENTULUI COMPLEX CHIRURGICAL

Ultimele decenii ale secolului al XIX-lea şi primele decenii ale secolului al XX-lea marchează principalele evenimente care stau la baza tratamentului actual, modern, al cancerului colului uterin.

În anul 1878 Freud încearcă prima laparotomie pentru cancer uterin; în 1902 Deutsch efectuează prima radioterapie cu raze roentgen pentru cancer al colului, iar în anul 1903 Doderlein realizează prima aplicaţie de radium pentru aceeaşi localizare.

Aceste două metode- radioterapia şi tratamentul chirurgical, care au rămas până astăzi singurele capabile să ofere vindecări durabile-şi-au disputat şi îşi mai dispută încă dreptul la primul loc în ierarhia eficienţei.

După ce Wertheim a pus la punct tehnica operatorie şi după ce Toma Ionescu execută primele intervenţii bazate pe

principiul chirurgiei și teritoriul limfatic, mulți chirurgi au abandonat bisturiul, deoarece mortalitatea era în jur de 25-30% în cazuistica lui Wertheim și de 30-40% în mâinile lui Toma Ionescu.

Pe de altă parte, apariția radiumterapiei a modificat radical posibilitățile terapeutice, oferind rezultate superioare celor chirurgicale. Primele rezultate ale radioterapiei cancerului colului uterin au fost prezentate de Regaud în anul 1926 și în 1932.

Comparativ cu rezultatele tratamentului chirurgical prin operația Wertheim (60-70% vindecări peste 5 ani pentru stadiul I și respectiv 21% pentru stadiul II, în primele trei decade ale secolului al XX-lea), din datele statistice publicate de Regaud rezultă că radiul oferă procente net superioare(79% pentru stadiul I și 41% pentru stadiul II).

Aceste fapte au dus la ședința memorabilă a Academiei franceze de chirurgie, când marele chirurg-ginecolog J.L. Faure a declarat că în fața rezultatelor superioare obținute prin radium, el depune bisturiul nemaiîndrăznind să opereze stadiile mai avansate (în clasificație actuală, stadiile II și III).

Hartman, Gosset, Doderlein și alți chirurgi cu renume mondial renunță la actul chirurgical și trimit bolnavele de cancer al colului uterin la radiolog.

Perfecționarea treptată a tehnicilor chirurgicale, la care se adaugă progresele obținute în anestezie și reanimare, precum și descopererirea antibioticelor, au redus mortalitatea operatorie la 30%, cât era la începutul secolului, la sub 1%, sau chiar 0% în spitalele bine echipate, readucând astfel tratamentul chirurgical pe primul plan.

Concomitent, progresează și radioterapia- în aparatură și tehnică- astfel încât rezultatele terapeutice ale celor două

metode utilizate în stadiile curabile (I și II) au devenit apropiate.

Datele din "*Raportul anual asupra rezultatelor terapeutice în cancerul colului uterin*", publicat la Stockholm de Kottmeier, demonstrează, pe un număr mare de cazuri colectate din marile centre terapeutice mondiale, progresele realizate de tratamentul radiologic și chirurgical de-a lungul anilor.

Se pare însă că atât chirurgia cât și radioterapia utilizate separat, cu toate progresele moderne de tehnică și aparatură, au atins pragul superior al posibilităților lor terapeutice.

Asocierea chirurgiei la tratamentul actinic, propusă de Monod încă din anul 1922, dar multă vreme respinsă, a luat denumirea de metodă de tratament asociat radio-chirurgical, tratament complex radio-chirurgical sau tratament combinat radio-chirurgical.

Termenul acordat acestei noi modalități terapeutice definește însuși modul de succesiune al actelor terapeutice.

Cu alte cuvinte, intervenția chirurgicală trebuie să fie considerată ca act complementar, precedat de radioterapie, fără de care nu se poate face o chirurgie de securitate oncologică.

Se pare însă ca majoritatea autorilor optează, la ora actuală, pentru tratament combinat, metodă care s-a născut de fapt din analiza cauzelor de eșec ale radioterapiei și ale chirurgiei utilizate ca metode separate.

Școala de oncologie românească (atât cea de la București cât și cea din Cluj) au ajuns la concluzii similare.

Cauza principală pentru care se respinge ideea tratamentului chirurgical este frecvența crescută a complicațiilor grave postoperatorii (fistule, infecții urinare etc.) și desigur rezultatele bune obținute radiologic.

Metoda combinată (iradiere preoperatorie + chirurgie + iradiere postoperatorie după Kim, Suk şi Whan) este primită cu rezerve mai ales în Statele Unite unde se consideră că leziunile din stadiul I reacţionează la fel de bine indiferent de metoda utilizată(radiologică chirurgicală sau radiochirurgicală).

Pe măsură ce boala progresează, iradierea preoperatorie este însă acceptată ca o măsură terapeutică absolut necesară, iar chirurgia radicală este din ce în ce mai mult contraindicată (sunt foarte mulţi autori care tratează stadiul III exclusiv radiologic).

În Europa, şcoala oncologică franceză a impus metoda tratamentului asociat radio-chirurgical în multe centre terapeutice. De altfel, ea a fost considerată timp îndelungat ca "metoda franceză".

Şcoala oncologică românească a adoptat metoda combinată încă din anul 1950, utilizând-o ca procedeu terapeutic de principiu în stadiile clinice I şi II cu rezultate comparabile sau chiar mai bune decât ale altor centre cu tradiţie.

Asocierea radio-chirurgicală a fost utilizată şi înainte de această dată în Bucureşti (J.Jovin, G.Smitzer), în Cluj şi în alte centre, dar sporadic, fără ca această indicaţie terapeutică să fie ridicată la rang de principiu.

În anul 1950, echipa de specialişti ai Institutului Oncologic din Bucureşti, condusă de O.Costăchel, iar din 1953 cu Petroşanu şi alţii, întocmesc, pentru prima dată, la noi în ţară, planul terapeutic de principiu al cancerului colului uterin în funcţie de stadiul clinic al bolii, precizând că în stadiul I şi II, asocierea radiochirurgicală reprezintă metoda terapeutică optimă.

Principiile de tratament au fost fondate plecând de la

caracteristicile biologice ale cancerului colului uterin.

Se ştie că evoluţia bolii este, în general, lentă, permiţând astfel instituirea unui tratament eşalonat, în mai multe etape. Progresiunea cancerului se face pe două căi : una din aproape în aproape, prin interesarea în primul rând a parametrilor şi vaginului, a doua cale fiind calea discontinuă prin diseminări în ganglionii sateliţi, la distanţă de focarul primitiv.

Diseminarea ganglionară se produce de cele mai multe ori succesiv din staţie in staţie.

Cancerul colului uterin este aproape întotdeauna sensibil la radiaţii, mai ales cancerele de tip epidermoid, epitelioamele spinocelulare, bazocelulare şi intermediare; adenocarcinoamele colului au un grad de radio-rezistenţă limitată.

Burch şi colab.-1970, consideră că în stadiul II cazurile care urmează să fie supuse tratamentului radio-chirurgical trebuie selecţionate.

Deoarece atât in stadiul I cât şi în stadiul II sânt considerate curabile, este necesară utilizarea de la început a întregului arsenal terapeutic modern, cu unele excepţii determinate de factori privind bolnava, boala sau factorii organizatorici.

Factori în funcţie de bolnavă: factori generali-starea generală (alterată sau nu), vârsta înaintată, stări fiziologice concomitente (sarcina); stări patologice asociate (cardiopatii grave, nefropatii cronice, diabet, arterioscleroză, obezitate).

Factori loco-regionali cum ar fi: conformaţia vaginului sau uterului (stenoză, strezii, malformaţii), care împiedică aplicarea terapiei radiante locale, existenţa unor focare septice pelvine sau abdominale (anexitele acute,

pelviperitonite, piometrie, apendicită acută etc.) care contraindică iradierea, hemoragii masive ce nu pot fi stăpânite prin conduita obişnuită (tamponare, hemostatice, curetarea tumorii) şi care obligă la operaţii radicale (cazuri excepţionale).

Uneori boala determină conduita terapeutică prin termeni specifici.

Tipul histologic al leziunii ne dă astfel unele indicaţii asupra radiosensibilităţii, în sensul că adenocarcinoamele sunt mai rezistente decât epitelioamele la terapia radiantă.

Cu toate acestea sterilizarea chiar incompletă a adenocarcinoamelor justifică iradierea preoperatorie.

Factori organizatorici:lipsa mijloacelor, care să permită efectuarea în timp util a radioterapiei locale, ne îndreaptă spre o intervenţie chirurgicală.

Exceptând cazurile menţionate, toate celelalte cazuri cu cancere sin stadiile clinice I şi II, la care nu se justifică modificarea atitudinii terapeutice, vor fi supuse sistematic tratamentului combinat radio-chirurgical.

De menţionat că nu toate cazurile amintite mai sus contraindică asocierea radioterapiei cu actul chirurgical.

Astfel, coexistenţa unor procese inflamatorii utero-anexiale, contraindică iradierea locală care poate fi reactivă, aceste leziuni ducând la peritonite extrem de grave, fapt ce pretinde rezolvarea chirurgicală prealabilă a procesului inflamator(anexectomie)după care se va începe tratamentul radiologic urmat de cel radical chirurgical.

În general histerectomia lărgită radicală este indicată în toate cazurile de cancer al colului uterin, în stadiul I şi II, iradiate, precum şi în cazurile de cancer al colului uterin în stadiul III, devenite operabile prin iradiere şi în cazurile în

care nu se poate aplica curieterapia datorită stenozelor, streziilor sau unor malformaţii uterine sau vaginale, sau datorită unor focare septice pelvine care nu pot fi rezolvate chirurgical fără sacrificarea uterului.

Indicaţia mai apare necesară în cazurile de cancer al colului uterin în stadiile I şi II, însoţite de hemoragii abundente care nu cedează după aplicarea metodelor uzuale (inclusiv ligaturi vasculare ischemiante) şi care reclamă întrevenţia chirurgicală de urgenţă.

Se consideră contraindicaţii pentru histerectomia radicală: cazurile de cancer al colului uterin în stadiile I şi II care nu au fost iradiate preoperator (în afară de cele care prezintă contraindicaţii de iradiere).

De asemenea, cazurile de cancer ale colului uterin apreciate clinic ca aparţinând stadiului I şi II şi la care, intraoperator, se constată extinderea procesului neoplazic dincolo de limitele anatomice care se extirpă cu ocazia intervenţiei radicale de rutină, cazurile de cancer al colului uterin însoţite de factori ce împiedică efectuarea intervenţiei radicale cum ar fi:vârsta de peste 70 de ani, coexistenţa unor boli grave cardiovasculare, renale, metabolice(diabet decompensat)etc., cazurile de cancer al colului uterin asociate cu sarcina unde indicaţia terapeutică variază în funcţie de stadiul bolii şi de vârsta sarcinii şi cazurile de cancer ale colului uterin care refuză intervenţia chirurgicală.

Se consideră indicaţii pentru iradiere preoperatorie toate cazurile de cancer ale colului uterin în stadiile I şi II la care nu există contraindicaţii de ordin general, loco-regional sau organizatoric.

În felul acesta tratamentul combinat radio-chirurgical va fi aplicat în toate cazurile din stadiile I şi II, în mod selecţionat la cazurile din stadiul III reconvertite prin iradiere

şi cu totul excepţional în stadiul IV, la cazurile cu evoluţie antero-posterioară(cu invazia vezicii sau rectului) care permit o eventuală intervenţie radicală de tipul pelviectomiilor (totale sau parţiale).

În stadiul II succesiunea terapeutică este următoarea: radiumterapie intravaginală şi intrauterină (doza totală fiind administrată într-o singură etapă sau fracţionată în două etape).

În lipsa radiului, iradierea locală se mai poate realiza cu aparatul de roentgenoterapie de contact Scheeffer-Witt, cobalt 60(sub formă de perle sau tuburi), cesium 237 etc.

Cele mai bune rezultate se obţin prin utilizarea radiumului.

Colpohisterectomia lărgită cu limfadenectomie bilaterală va fi efectuată la 6-8 săptămâni după terminarea radium-terapiei.

Este important să se respecte intervalul de 6-8 săptămâni, deoarece în acest răstimp se liniştesc fenomenele vasculare congestive pelvine consecutive radium-terapiei, se produce o scleroză tisulară de intensitate optimă pentru actul operator şi dispare microbismul prin atrofierea masei tumorale.

Plecând de la ideea că în momentul suprimării sursei de iradiere celulele tumorale, devenite neviabile, nu mai pot supravieţui şi deci nu mai pot metastaza, în timp ce celulele rămase viabile îşi pot continua nestingherit multiplicarea (mai ales la nivelul ganglionilor pelvini), unii autori recomandă efectuarea histerectomiei radicale la 48 de ore după extragerea radiului.

Autorii recunosc însă că actul operator este mult mai dificil şi este însoţit de hemoragie care cantitativ este aproape dublă faţă de cantitatea de sânge pierdută în timpul

operaţiilor executate la 6-8 săptămâni după iradiere. (la noi s-a renunţat rapid la această conduită date fiind condiţiile excepţionale de grele ale exerezei- hemoragii mari, edemul rectului).

Scopul actului operator complementar iradierii este de a extirpa un uter care uneori nu este sterilizat din punct de vedere oncologic (în medie 10%) şi de a trata eventualele microdiseminări parametrale sau metastazele ganglionare pelvine (în medie 20% pentru stadiul I).

Având în vedere că din numărul cazurilor în stadiul I clinic, numai aproximativ 80-85% se încadrează în stadiul I real(prin valorificarea microscopică a diseminării în atmosfera conjunctivă şi limfatică a pelvisului) se poate renunţa la iradierea preoperatorie numai la cazurile care, din cauza aglomeraţiei de bolnavi nu pot fi primite în centrele oncologice pentru tratament decât după un interval prea lung de aşteptare, timp în care boala ar evolua.

Dacă examenul histologic executat pe secţiuni seriate depistează în piesa operatorie persistenţa unor cuiburi neoplazice restante după radiumterapie (mai ales în parametre sau ganglionii pelvini) se efectuează postoperator radioterapia externă convenţională sau cu energii înalte.

Se renunţă la curietarapie preoperatorie (în stadiul II) numai când este contraindicată.

Iradierea externă devine însă obligatorie după vindecarea plăgii operatorii după histerectomia radicală.

Intervenţia chirurgicală cu intenţie de radicalitate se va modifica în funcţie de gradul de extensiune locală a tumorii, în sensul unei lărgiri a colpectomiei când tumora se dezvoltă cu predilecţie spre vagin.

Asocierea radio-chirurgicală rămâne- cel puţin pentru etapa actuală-singura capabilă să amelioreze rezultatele

terapeutice ale chirurgiei sau ale radioterapiei practicate izolat.

Intervenţia chirurgicală radicală practicată exclusiv, poate obţine în stadiul I vindecări comparabile cu cele ale metodei combinate, dar ea presupune o operaţie foarte extinsă, la limita fiziologicului şi uneori urmată de complicaţii ca: stenoze uretrale prin denudarea masivă a uretrelor, fistule urinare, hemoragii uneori greu de stăpânit etc.

Pe de altă parte intervenţia chirurgicală radicală presupune existenţa unor chirurgi foarte bine antrenaţi în chirurgia pelvisului, buni cunoscători ai biologiei bolii canceroase în general şi a cancerului genital în special.

Aprecierea radio-chirurgicală presupune la rândul ei o strânsă colaborare între chirurgul ginecolog, radiolog şi anatomopatolog.

Cu alte cuvinte, ameliorarea rezultatelor terapeutice în cancerul colului uterin se poate realiza numai în echipă, renunţându-se la ambiţiile separatiste, nejustificate ştiinţific şi în cele din urmă dăunătoare bolnavei.

Suntem convinşi că institutele oncologice, aşa cum sunt ele organizate acum, oferă condiţii optime pentru tratamentul radio-chirurgical al cancerului colului uterin.

Tratamentul radiologic rămâne şi pe mai departe tratamentul de bază al acestei localizări, în asociere cu chirurgia complementară, cu care realizează o terapeutică logică, eficace, cu şanse maxime de vindecare.

Să nu uităm că

"un organ a fost ales ca loc de fixare al tumorii canceroase fără ca noi să putem şti motivele singure ale acestei alegeri. Chiar dacă radioterapia poate distruge celulele cancerizate, nimic nu ne poate

determina să afirmăm că organul rămas pe loc nu va deveni în viitor, chiar şi după scurgerea intervalului oficial de 5 ani, un punct de fixare. Prudenţa ne obligă deci să-l suprimăm"

(Funck-Brentano).

Această afirmaţie menită să susţină necesitatea histerectomiei totale în tratamentul carcinomului intraepitelial, are cu atât mai multă valabilitate pentru stadiile invazive, având în vedere că sub diferitele ei forme de aplicare, radiologia nu reuşeşte să sterilizeze cu siguranţă toate leziunile, mai ales cele situate în teritoriul ganglionar.

Acesta este în fond argumentul care ne obligă să fim categoric partizani ai asociaţiei radio-chirurgicale când este vorba de a pune la dispoziţia bolnavei toate mijloacele de care dispune terapeutica oncologică modernă.

7.4. TRATAMENTUL CANCERULUI MICROINVAZIV ŞI AL MICROCANCERULUI

Conduita terapeutică este identică cu cea utilizată pentru cancerul din stadiul I clinic (radioterapia preoperatorie urmată de limfadenohisterocolpectomie lărgită la 6-8 săptămâni după terminarea iradierii).

Această atitudine este justificată de unele statistici, care arată că formele cu invazie incipientă au aceleaşi posibilităţi de diseminare ca şi cancerele invazive manifestate clinic.

Astfel, Frewis şi Ulm au arătat prezenţa invaziei ganglionare în microcancere.

Desigur ea este mai rară decât în stadiul clinic, dar există şi nu poate fi minimalizată.

7.5.INDICAŢIA TERAPEUTICĂ ŞI TRATAMENTUL STADIILOR III ŞI IV

În stadiile III şi IV gradul de extensiune as procesului neoplazic depăşeşte, în majoritatea cazurilor, limitele anatomice ce se pot extirpa fără riscuri mari pentru bolnavă.

Din acest motiv, accentul se pune aproape exclusiv pe radioterapie.

Rezultatele obţinute în tratamentul acestor stadii sânt însă slabe, fiind în medie de 18-20% în stadiu III şi sub 1% în stadiul IV. Laparotomia exploratoare este unica modalitate de a primi indicaţii mai aproape de real asupra operatilităţii.

Când tratamentul radiologic complex modifică calitatea durităţii parametrale, care din dură lemnoasă devine elastică sau se reduce în dimensiune, exereza chirurgicală radicală (limfadenohisterocolpectomia lărgită) poate duce la o ameliorare la 5 ani.

În stadiul III forma *col-parametru*, operaţia cu intenţie de radicalitate este contraindicată, exceptând cazurile la care o laparotomie exploratoare arată natura inflamatorie a induraţiei parametrale.

În stadiul III forma *col-vagin*, limfadenohisterectomia totală se va asocia cu o colpectomie totală.

În stadiul IV intervenţia chirurgicală devine mult mai complexă tinzând să extirpe în bloc uterul, vaginul şi organul vecin invadat (hemipelvectomie anterioară, în caz de

invadare a vezicii, hemipelvectomie posterioară în caz de invadare a rectului), ajungându-se la operaţii foarte largi, de tipul pelvectomiei totale în caz de invadare concomitentă a vezicii şi rectului.

Stadiul IV cu metastaze extrapelvine sau cazurile la care procesul neoplazic interesează şi parametrele până la pereţii osoşi, contraindică intervenţia chirurgicală cu caracter de radicalitate.

Singura indicaţie pentru exereza radicală este dată (in stadiul IV) de cazurile la care procesul neoplazic are numai o evoluţie anterioară (spre vezică), posterioară (spre rect) sau antero-posterioară şi numai la bolnave riguros selecţionate la care mai putem spera într-o vindecare.

După entuziasmul tehnic iniţial, însuşi Brunschwig dă înapoi deoarece rezultatele globale la distanţă au fost disproporţionat de mici faţă de efortul chirurgical. În ciuda lărgirii continue a exerezei aceste operaţii, extrem de mutilante şi şocante, n-au dat rezultatele aşteptate.

Exerezele hiperlărgite se execută cu mai multă uşurinţă dacă se operează concomitent atât pe cale abdominală cât şi perineală.

Tehnicile chirurgicale în două echipe prezintă avantajul de a permite o exereză mult lărgită, în special la nivelul pediculilor subureterali(necesară în stadiile înaintate ale bolii), uşurează efectuarea colpectomiei totale (când este indicată), uşurează controlul hemostazei şi scurtează durata intervenţiei chirurgicale.

Tehnicile care utilizează două echipe sânt indicate pentru efectuarea limfadenohisterocolpectomiei totale în cancerele de col în stadiul III forma col-vagin, iar în stadiul IV pentru efectuarea hemipelvectomiei anterioare sau posterioare.

Totdeauna trebuie ţinut cont de urmărirea calităţii vieţii bolnavelor tratate, a sechelelor şi complicaţiilor induse prin metodele terapeutice.

Asigurarea limitei de securitate oncologică a actului operator se obţine de multe ori cu preţul unor mutilări chirurgicale iar eficienţa terapeutică a radio şi chimioterapiei este foarte aproape de pragul lezional pe celelalte ţesuturi şi ca atare greu de stăpânit.

7.6. COMPLICAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul cancerului de col uterin are un caracter mutilant iar vindecarea se obţine cu preţul sacrificării tuturor funcţiilor aparatului genital cu excepţia copulatiei care în multe cazuri rămâne la un nivel satisfăcător. La aceste aspecte, post terapeutic se adaugă sechelele rezultate din reacţia de iradiere sau din complicaţiile radioterapiei şi ale actului chirurgical de exereză.

7.6.1. Complicaţiile radioterapiei

Complicaţii precoce:

Manifestări clinice de intoleranţă apărute la începutul sau pe parcursul tratamentului: astenie, adinamie, inapetenţă, insomnie sau somnolenţă, greţuri sau vărsături cunoscute sub denumirea de „rău de raze";

Complicaţii anatomice datorate extensiei bolii sau unor tratamente anterioare: deformări ale canalului cervical, malformaţii ale uterului;

Infecţii: pelviperitonită, piometrie;

Leziuni ale pielii şi ţesutului subcutanat: arsuri radice;

Modificări sanguine:anemie, leucopenie;

Leziuni ale intestinului şi rectului: modificări de tranzit, rectoragie, tenesme ;

Leziuni ale vezicii:cistalgie, disurie, polakiurie;

Modificarea stării generale a bolnavului;

Complicaţii tardive:

Apar la minimum 6 luni de la tratament şi depind de doza administrată, volumul ţintă, calitatea iradierii, sensibilitatea bolnavului, vârstă, starea generală. Cele mai frecvente complicaţii tardive sunt:

Scleroza tegumentelor iradiate cu interesarea straturilor subcutanate şi tendinţa la necroză (escare);

Reacţii urinare tardive: cistalgie, hematurie, incontinenţă urinară apărută la 12-24 luni după tratament;

Scleroză pelvină: stenoza lumenului recto-sigmoidian, stenoza ureterului terminal cu hidronefroză secundară, edeme de compresiune ale membrelor inferioare;

Complicaţii digestive: tulburări de tranzit, rectoragii, tenesme rectale, incontinenţă de gaze şi materii fecale, fistulă recto-vaginală; aceste tulburări sunt cel mai frecvent întâlnite;

Complicaţii osoase: fracturi patologice de col femural şi necroza aseptică a capului femural apărute la 2-3 ani de la tratament;

Simptome de menopauză apărute la femeile care nu au ajuns la vârsta menopauzei naturale datorită întreruperii brutale a funcţiei ovariene;

7.6.2.Complicaţiile tratamentului chirurgical

Complicaţii intraoperatorii - sunt reprezentate de complicaţiile obişnuite ale intervenţiei chirurgicale ginecologice mai frecvent întâlnită fiind hemoragia, Nai pot fi întâlnite:

- Lezarea vezicii urinare(la deschiderea cavitătii abdominale sau in timpul decolării de istm sau vagin);
- Lezarea intestinului subţire şi rectului;
- Embolia pulmonară(pentru prevenirea acestei complicaţii poate fi recomandată administrarea de heparină 5000 UI, 2 ore preoperator şi la 8 ore, 7 zile postoperator).

Mortalitatea operatorie a scăzut în prezent sub 2-3%.

Complicaţii postoperatorii

- Urinare: sunt cele mai frecvente, fiind reprezentate de infecţia urinară, fistule ureterale, stenoze şi atonii ureterale, fistule vezicale, tulburări funcţionale vezicale(incontinenţă de efort, retenţie).În cazul fistulelor vezico-vaginale dacă nu se reuşeşte sutura se practică implantarea ureterelor în colon (ureterostomie colică Coffrey) sau implantarea uretro- colică cu anastomoză mucoasă Cordonnier;
- Manifestările digestive: ileus, ocluzie intestinală(sunt cele mai grave datorită necesităţii unei reintervenţii care poate duce la decesul bolnavului, stenoză recto-vaginală, rectoragie, tenesme rectale;
- Seromul subperitoneal: datorat secţionării limfaticelor şi drenării postoperatorii necorespunzătoare;
- Celulita pelvină difuză necesită antibioticoterapie

profilactică;

- Tromboflebită şi accidentele tromboembolice pulmonare necesită mobilizarea precoce a bolnavei şi tratamentul cu antibiotice şi anticuagulante;

Tratamentul durerii se poate realiza prin alcoolizare subarahnoidiană, simpatectomie lombară sau presacrată(Cotte).

7.6.3.Complicaţiile asocierii radiochirurgicale

Sunt în general mai reduse ca intensitate decât fiecare metodă luata în parte datorită posibilităţii de a renunţa atât la chirurgia foarte agresivă cât şi la procedurile radioterapice intempestive cu efecte nocive asupra tegumentelor (arsuri şi necroze radice), elementelor figurate sanguine(anemie şi leucopenie) şi tubului digestiv. Asocierea celor două metode de tratament poate duce însă la sumarea efectelor pe diferite organe şi asocierea complicaţiilor care devin foarte greu de tratat şi cu evoluţie imprevizibilă.

CAPITOLUL VIII

PROGNOSTICUL CANCERULUI COLULUI UTERIN

„În carcinologie, informațiile cu valoare prognostică ne dau posibilitatea de a evalua cu o anumită precizie viitorul unui bolnav. Aceste informații au însă un rol mult mai dinamic, acela de a influența indicația și desfășurarea actului terapeutic, pe de o parte, și de a ne face să progresăm în cunoașterea patogeniei cancerului pe de altă parte”

(Danoix-1962).

Evaluarea preterapeutică a șanselor de vindecare are, deci, în boala canceroasă, o importanță care depășește cu mult spațiul ce i se acordă în patologia infecțioasă, unde reapariția bolii nu periclitează, în general, viața bolnavului și unde reluarea tratamentului poate asigura în cele din urmă vindecarea.

În clinica bolii canceroase stabilirea prognosticului poate influența însăși indicația terapeutică, adaptând-o în funcție de perspectivele bolnavului.

Clasificarea clinică a unei localizări canceroase pe stadii evolutive urmărește în fond o codificare a tratamentului în funcție de posibilitățile terapeutice și de șansele de vindecare ale bolnavului.

Stadializarea clinică a bolii, care până nu de mult era aproape unicul criteriu pe care se fundamenta prognosticul

vital îndepărtat, continuă să rămână și astăzi un element de bază.

În acest sens, o bolnavă de cancer al colului uterin cu tumora strict limitată la col(deci stadiul clinic I) are șanse de

peste 90% să fie vindecată printr-un tratament corect, în timp ce încadrarea preterapeutică în stadiul clinic III reduce aceste șanse la sub 30%.

În ultimii ani s-au studiat și alte elemente clinice sau paraclinice, cu ajutorul cărora evaluarea prognostică devine mai nuanțată și mai fundamentată științific. Bilanțul evenimentelor care formează prognosticul preterapeutic nu este încă definitiv.

El ne dă doar date orientative care pot fi în cele din urmă confirmate, completate sau infirmate de bilanțul post-terapeutic.

Unul din aceste criterii are o valoare bine documentată și verificată statistic, în timp ce altele au mai mult o fundamentare teoretică și nu sânt încă verificate sau confirmate de statistici importante.

Elementele cu valoare prognostică verificată în cancerul colului uterin sunt: stadiul clinic al bolii(evaluarea preterapeutică) stadiul real al bolii(evaluare postterapeutică cu ajutorul examenului histopatologic al piesei operate), radiosensibilitatea tumorii(evaluare pre și post terapeutică), structura macroscopică a tumorii (evaluare post-terapeutică) invazia ganglionară (în marea majoritate a cazurilor se apreciază numai post-terapeutic), leziunile urologice asociate și cauzate de prezența cancerului(evaluare preterapeutică).

Elementele cu valoare prognostică relativă, ca: intervalul liber de la primul simptom la tratament, vârsta bolnavelor, unele stări fiziologice sau patologice asociate unui cancer (sarcină, prolaps genital total), cancerul pe bont

restant, localizarea topografică a tumorii pe colul uterin, sânt încă discutate şi controversate.

Diagnosticul clinic stadial al bolii rămâne şi pe mai departe criteriul de bază pe care se sprijină aprecierea şanselor de vindecare, afirmaţie verificată de toate statisticile.

Ori de câte ori stadiul clinic poate fi corectat prin examinările de laborator post-terapeutic (posibile numai la cazurile operate la care se poate efectua examenul microscopic seriat al pieselor extirpate), obţinându-se în felul acesta stadiul real al bolii, evaluarea prognosticului este mult uşurată.

Comparând procentele de supravieţuiri în stadiile I şi II (apreciate clinic) cu cele din stadiile I şi II reale (evaluare microscopică postoperatorie) rezultă ca precizarea prognosticului este mult mai exactă când este raportată la stadiul real al bolii.

Este necesar să facem deci un bilanţ cât mai exact al întinderii leziunilor, deoarece prognosticul depinde, în final, de gradul de diseminare canceroasă în spaţiile conjunctive, în reţeaua limfatică a pelvisului şi în special în reţeaua ganglionară tributară colului uterin.

Clasificarea stadială a cancerului colului uterin reflectă gradul de extensiune tumorală - toate elementele au valoare prognostică netă, dar de importanţă inegală.

Element cu valoare prognostică verificat este gradul de radiosensibilitate al tumorii (semnificaţia prognostică a aspectului histologic este legat în primul rând de radiosensibilitate).

Adenocarcinoamele sunt mai puţin radiosensibile decât epitelioamele.

În ceea ce priveşte epitelioamele (spinocelulare,

bazocelulare, sau intermediare) este de notat faptul că în aceeaşi tumoare putem întâlni tipuri histologice diferite, fapt ce diminuă valoarea prognostică a acestui element.

Mai importantă decât structura histologică a tumorii pare să fie reacţia stromei peritumorale.

Se pare că bariera conjunctivă peritumorală este rezultatul relaţiei care se formează între gazdă şi tumoră.

Unul din criteriile cele mai sigure de apreciere a prognosticului îl reprezintă starea ganglionilor limfatici sateliţi colului uterin, deoarece adenopatia se poate întâlni şi în stadiile considerate la examenul clinic ca incipiente.

Interesul prognostic al constatării invaziei ganglionare este deosebit, deoarece, în prezenţa acesteia, şansele de vindecare, chiar dacă tumora e mică, aparent localizată, scad simţitor.

Un alt criteriu cu valoare prognostică este oferit de starea arborelui urinar.

Afectarea vezicii sau a căilor urinare superioare agravează prognosticul, indiferent de stadiul clinic al bolii.

Vârsta bolnavelor la apariţia primului simptom este, în general, considerată ca importantă pentru prognostic; la o vârstă mai tânără evoluţia cancerului ar fi mai gravă.

Modificările hormonale şi sarcina nu sânt elemente care să permită o evaluare prognostică sigură; păstrarea funcţiei hormonale în cazurile incipiente nu agravează evoluţia ulterioară a bolii, iar sarcina nu pare să reprezinte un pericol decât prin traumatismul obstetrical, atunci când naşterea se produce pe căile naturale.

Localizarea tumorii pe colul uterin nu reprezintă un criteriu verificat. În practică se constată o invadare mai frecventă a perimetrului stâng, ea este însă consecinţa localizării mai frecvente a neoplasmului în jumătatea stângă a

colului uterin(Mattheim-1963), datorită probabil rupturilor colului la naştere, mai des întâlnite la comisura stângă.

Semnificaţia prognostică a primului simptom este de asemenea relativă.

În cele mai multe cazuri simptomul dominant este metroragia sau menometroragia.

Dar leucoreea, durerea sau asocierea acestor simptome pot, la rândul lor, să fie prima manifestare a unui cancer de col.

Rezumând valoarea prognostică a datelor clinice şi paraclinice, putem trage concluzia că stadiul clinic, care de fapt reflectă gradul de extensiune locală, mărimea leziunii şi invazia ganglionară, reprezintă singurele criterii cu valoare certă pentru practica medicală curentă.

CAPITOLUL IX

SCREENING-UL EPIDEMIOLOGIC ÎN CONTROLUL CANCERULUI DE COL UTERIN

În ultimele decenii s-au făcut numeroase încercări pentru scăderea mortalităţii prin cancer al colului uterin, plecând de la premisa că depistarea în masă în fazele incipiente ale bolii este singură în stare să realizeze o ameliorare a prognosticului şi a vindecărilor definitive.

Prin depistare (screening) se înţelege *„identificarea prezumtivă a bolii, înainte nerecunoscută, prin aplicarea unor teste specifice, cât mai exacte şi rapide*"(Comisia pentru Boli Cronice-Universitatea Harvard, 1957).

Cu alte cuvinte, metodele de depistare folosite urmăresc să selecteze (*trieze*) persoanele aparent sănătoase, dar care cu mare probabilitate au boala, de cele care foarte probabil nu o au.

Rezultă imediat distincţia care trebuie făcută faţă de noţiunea de diagnostic: un test de depistare nu este identic cu un test de diagnostic, el cel mult poate anticipa diagnosticul; aceasta înseamnă că o persoană cu un test suspect sau pozitiv urmează abia apoi să fie supusă unor mijloace de investigaţie diagnostice care să confirme boala şi să permită tratamentul necesar.

Se distinge în domeniul depistării: o depistare de masă (*screening de masă*) şi o depistare selectivă (*sceening selectiv*).

Depistarea în masă presupune aplicarea metodei de

screening la întreaga populaţie sau la un subgrup important (de exemplu întreaga populaţie feminină dintr-un teritoriu dat), în timp ce depistarea selectivă se efectuează numai într-o categorie de populaţie prezentând un risc relativ ridicat (definit în funcţie de vârstă, sex, antecedente familiale, antecedente medicale, profesia sau orice alţi factori identificaţi prin investigaţii epidemiologice ca factori de risc crescut pentru cancer).

Referitor la cancerul colului uterin, examenul clinic, datorită lărgii sale accesibilităţi a fost prima metodă (în ordinea istorică) folosită în acţiuni de masă şi nu se poate nega faptul că şi aceasta a dus la multe rezultate pozitive.

Examenul clinic are însă dezavantajul că poate descoperi boala numai în faza ei floridă, manifestă şi nu în stadiul incipient, şi că el poate fi efectuat cu acurateţe numai de către medicul specialist, or reţeaua sanitară nu poate răspunde nici pe departe exigenţelor unui screening total populaţiei de risc prin aplicarea examenului clinic. Se părea că examenul colposcopic va aduce serioase beneficii ideii de depistare precoce a cancerului, comparativ cu examenul clinic.

De fapt, această metodă care nu implică o tehnicitate deosebită reuşeşte să indice suspiciunea unui cancer chiar în faza infraclinică a bolii, dar când se pune problema unor acţiuni largi de masă ea se dovedeşte inaplicabilă, din cauza insuficienţei cadrelor tehnice.

Examenul colposcopic rămâne o excelentă metodă de investigare a colului patologic şi pentru stabilirea unui diagnostic de suspiciune, dar nu poate fi aplicat în acţiunile de masă.

Examenul citologic, s-a dovedit a avea excepţionale

calităţi ca metodă de screening, devenind în ultimul timp piatra unghiulară a depistărilor în masă ale cancerului colului uterin.

Recunoscându-i-se tot mai frecvent prioritatea românească, testul citologic (*citotumoral, testul „Pap”*) a revoluţionat aproape, procesul de depistare şi diagnostic precoce al cancerului de col uterin prin calităţile sale care nu au putut fi încă egale de nici o altă tehnică de depistare, pentru nici una din bolile răspândite în masă(simplitate, inocuitate, largă accesibilitate, acurateţe ridicată, economicitate etc.).

Testul citologic are valenţe multiple, permiţând descoperirea şi a unor localizări ale cancerului genital feminin cu alte sedii decât colul uterin (chiar dacă exactitatea lui scade vertiginos cu cât segmentul vizat este mai îndepărtat de exocol; endometrul, endosalpingele).

Se poate afirma că, dacă în profilaxia şi diagnosticul precoce al neoplasmului de col uterin s-a făcut progrese remarcabile în ultimele decenii, aceasta se datorează în primul rând generalizării examinării citologice în procesul de screening profilactic, deci unei politici naţionale de screening (Guest şi colab.1996).Prin simplitatea şi acurateţea lui, examenul citologic a schimbat fundamental tehnica depistării cancerului de col uterin, proiectând-o în largi acţiuni de masă.

În schimb, poate surprinde prezenţa unei neoplazii într-o fază foarte incipientă, nedepistabilă, prin oarecare din celelalte mijloace de diagnostic de suspiciune. În plus de aceasta, citologia *„poate vedea”* acolo unde colposcopul este *„orb”*, segmentele superioare ale canalului cervical. Numărul redus de rezultate fals pozitive (fiabilitate) şi mai ales de fals negative, conferindu-i global un grad de exactitate de peste

90% apropie ca valoare citologia, de examenul histopatologic.

Pentru prima dată în oncologie , după aplicarea intensivă a examenului citologic, s-a ajuns în unele ţări ca procentul cazurilor depistate într-un stadiu preinvaziv să depăşească cu mult cazurile descoperite în stadiul invaziv, majoritatea acestora fiind şi ele în faze mai incipiente, radical curabile.

Examenul citologic este rentabil pentru că se adresează unei localizări a cancerului cu o mortalitate suficient de ridicată, densitatea bolnavelor fiind şi mai mare, dacă acţiunea se concretizează la populaţie cu risc. Se bucură de o fiabilitate care nu este grefată de rezultate fals-pozitive, deci nu creează „false alarme", care ar putea afecta încrederea în metodă. Metoda are valenţe multiple, permiţând în unele situaţii, descoperirea şi a unor alte localizări ale cancerului genital.

Examenul citologic oferă, în afara evidenţei celulelor tumorale, şi posibilitatea evaluării statusului hormonal, ca şi a identificării florei.

Davidson şi colab.(1994) subliniază că dacă se efectuează un screening citologic la un interval de 3-4 ani, se depistează displaziile în aproximativ 51% din cazuri, această cifră sporind cu 15% dacă se reduce intervalul la un an.

În România, în municipiul Târgu Mureş, studiul lui Rădulescu(1995) a semnalat o creştere a numărului neoplasmelor preclinice de la sub 5% în perioada 1963-1972 la peste 65% în perioada 1973-1982, când s-a extins metoda citoscreeningului de masă. Supravieţuirea peste 5 ani a CI a crescut de la sub 50% în perioada fără screening, la peste 85% în perioada cu screening.

Deoarece există o incidentă crescută a leziunilor

precursoare, iar leziunile canceroase, ca şi cele ce le preced, sunt lipsite de specificitate şi sensibilitate (sunt asimptomatice), screeningul s-a dovedit extraordinar de eficient. Acest aspect a fost demonstrat prin reducerea ratei mortalităţii prin cancer cervical până la 80% în ţările unde screeningul a fost repetitiv şi extins la mase largi populaţionale.

Scăderea ratei mortalităţii a fost rezultatul detectării cancerului invaziv în stadii incipiente, deci curabile, ca şi identificării leziunilor preinvazive pe frotiuri citologice anormale, cazurile respective fiind tratate şi astfel riscul evoluţiei spre cancer fiind stopat.

Deci, valoarea examenului citologic ca metodă de depistare a cancerului de col uterin este determinată de următorii indicatori:

Este o metodă simplă, expeditivă cu minimum de disconfort pentru individ;

Are o acceptabilitate largă, superioară altor mijloace folosite în patologia colului uterin;

Are o aplicabilitate teoretic nelimitată, putând cuprinde mase largi ale populaţiei feminine, practic întreaga populaţie de risc;

Permite surprinderea bolii în stadii foarte incipiende (stadiul 0, toate formele de cancer preclinic- stadiul-IA), precum şi o serie de stări precanceroase, care, tratate, permit chiar o profilaxie primară a bolii.

Metoda este foarte sensibilă reuşind să scadă procentul de rezultate fals negative sub 10% *„scăpând"* screening-ului, de fapt, exclusiv acele forme incipiente de cancer care nu descuamează încă celulele maligne sau prin acestea, dintr-un motiv obiectiv sau prin viciu de recoltare, nu ajung pe frotiul citologic;

Se bucură de o fiabilitate superioară, cu alte cuvinte realizează un procent scăzut de rezultate fals pozitive.

Metoda este rentabilă pentru că se adresează unei localizări a cancerului cu mortalitate relativ ridicată, realizând la o populaţie neselecţionată un indice de depistare în jurul la 4-6%00. Este pentru prima dată în istoria cancerului colului uterin când este pulverizat vechiul aforism al lui Magendie, potrivit căruia:" *din 1000 de femei aparent sănătoase, una este purtătoare a unui cancer al colului uterin".*

Metoda este ieftină, economică; pentru ţara noastră examenul citologic fiind relativ ieftin.

Multe studii şi date din literatură subliniază încă o dată importanţa remarcabilă a examenului citologic, care a contribuit la depăşirea cu mult a procentajului cazurilor depistate în stadiul invaziv, de către cazurile diagnosticate într-un stadiu invaziv.

Cu toată acurateţea sa, însă examenul citologic, nu poate înlocui examenul histopatologic, el rămânând doar un mijloc de diagnostic de suspiciune, o treaptă intermediară spre diagnosticul de certitudine, în schimb, prin aplicabilitatea sa practic nelimitată în acţiunile de masă, devine principala metodă de depistare a cancerului de col uterin la marile grupe de populaţie(screening).

Pentru a obţine un beneficiu maxim din resursele investite într-un program de screening, este necesară organizarea unui sistem special de informaţii.Cu toate că se bazează pe experienţa ţărilor dezvoltate, acest sistem poate fi acum aplicat şi în ţările în curs de dezvoltare , mai ales în condiţiile în care există sisteme computerizate de stocare şi prelucrare a datelor.

O problemă căreia trebuie să i se acorde întreaga atenţie este aceea a pregătirii psihologice a acţiunii. Orice

acţiune citologică în masă trebuie temeinic pregătită, prin cele mai variate mijloace de educaţie sanitară.

Efectele rezultatelor screening-ului asupra psihicului bolnavului poate fi deseori negativ. Cu excepţia rezultatelor adevărat pozitive, în celelalte situaţii pacienţii sunt supuşi unui real disconfort, iar rezultatele fals pozitive pot duce la anxietate care persistă şi după negativarea rezultatelor, cele adevărat negative induc uneori asigurări exagerate ale stării de sănătate, iar cele fals negative sunt cele mai periculoase, furnizând bolnavilor certificate false de sănătate.

Screening-ul trebuie să respecte principiile formulate de OMS (1968) în cancerul de col uterin:

(Principiile de screening în cancerul de col uterin, după OMS)

1) Să se adreseze unei probleme majore de sănătate
2) Să existe posibilitatea de tratament receptată de către bolnava depistat.
3) Facilităţile de diagnostic şi tratament necesare să fie prezente.
4) Afecţiunea să poată fi depistată în stadii incipiente.
5) Să existe un test potrivit.
6) Testul să fie acceptabil pentru populaţie.
7) Istoria naturală a bolii, inclusiv evoluţia de la forme latente la debutul clinic, să fie cunoscute.
8) Să existe protocoale respectate de indicaţii, de tratament.
9) Costul depistării (incluzând diagnosticul şi tratamentul) să fie comparabil cu tratamentul instituit normal, în caz de debut clinic.

10) Procesul depistării trebuie să fie continuu.

Valoarea predictivă a unui test este cu atât mai mare cu cât este mai prelungită perioada preclinică în care acesta poate interveni.

9.1. STRATEGII ÎN APLICAREA SCREENING-ULUI DE DEPISTARE A CANCERULUI DE COL UTERIN

Vârsta de începere a screening-ului. Acest parametru este de o mare relevanţă în ceea ce priveşte folosirea optimă a resurselor disponibile.

Reducerea incidenţei prin începerea screening-ului la 20 de ani este aceeaşi cu cea obţinută prin începerea la vârsta de 25 de ani şi ca rezultatele obţinute dacă se începe la 35 de ani sunt aproape la fel de bune.

Este clar că reducerea incidenţei ar fi substanţial mai mică decât dacă s-ar începe screening-ul la 35 de ani, în timp ce resursele necesare ar fi mai mari.

Chiar şi activităţile mai reduse de screening pot avea efecte valoroase, dacă sunt orientate corect. Un frotiu făcut la momentul potrivit, unul singur în întreaga viaţă a unei femei, poate duce la reducerea incidenţei bolii.

Pentru a avea o eficienţă maximă, această metodă trebuie astfel organizată încât un număr maxim de femei cu riscul de a dezvolta boala în viitor să fie examinate la un moment în care precursorii cancerului sau leziunile preinvazive sunt deja prezente.

Frecvenţa testărilor- rezultatele unui studiu bazat pe o

colaborare internaţională au arătat că femeile care au un frotiu negativ prezintă rate scăzute de apariţie a cancerului invaziv în următorii 5 ani; ratele de incidenţă rămânând sub nivelul constant în populaţia generală pentru 10 ani sau chiar mai mult (grupul de lucru IARC pentru cancerul de col uterin, 1986).

Ratele de incidenţă sunt chiar mai scăzute la femeile cu două frotiuri negative, ceea ce înseamnă că nu este necesară testarea anuală şi că o testare la fiecare 5 ani ar putea avea aceiaşi eficienţă. Din păcate, în multe ţări există programe în care testările sunt repetate la 6 luni-1an.

Screening-ul regulat pentru cancerul de col uterin (cancerul cervical) permite ca modificările precanceroase ca şi cancerele cervicale în stadii precoce să fie depistate şi tratate precoce.

Screening-ul pentru cancer de col uterin salvează mii de vieţi anual.

• Cancerul de col uterin este diagnosticat la circa 500 000 de femei în fiecare an.

• In lume, în fiecare an survin peste 270 000 de decese din cauza cancerului de col uterin

• Pretutindeni în lume, la fiecare doua minute o femeie moare din cauza cancerului de col uterin.

• Cancerul de col uterin afectează femeile în floarea vârstei, adesea încă active şi responsabile de copiii şi familiile lor.

• Peste 80% din decesele prin cancer de col uterin apar în ţările în curs de dezvoltare, parţial din cauza lipsei programelor eficiente de screening care pot depista anomaliile incipiente ale celulelor cervicale, permiţând instituirea rapidă a tratamentului. Aceasta duce la probleme semnificative sociale şi economice.

• Cancerul de col uterin este al doilea cancer ca frecvenţă la femei, după cancerul de sân.

• Chiar şi în ţările care dispun de programe de screening, mii de femei mor prin cancer de col uterin în fiecare an, adesea din cauza problemelor de acces la asistenţa medicală sau din cauza neprezentării la control, generate de înţelegerea insuficientă a bolii.

• O proporţie de 20% dintre cazurile de cancer uterin rămân nedetectate, în special adenocarcinoamele cervicale (cancere care penetrează mai profund în ţesutul cervical), care sunt mai dificil de depistat, chiar în condiţiile unor programe de screening bine organizate.

• Fără o ameliorare semnificativă a prevenţiei cancerului de col uterin, se estimează ca până în anul 2050 vor exista anual un milion de cazuri noi de cancer de col uterin.

9.2. METODELE DE CULEGERE A INFORMAŢIILOR ŞI DE MONITORIZARE A PROGRAMELOR DE SCREENING ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

Pentru a obţine un beneficiu maxim din resursele investite intr-un program de screening, este necesară organizarea unui sistem special de informaţii.

Sistemul de informaţii bazat pe evidenţa populaţiei

Un astfel de sistem este o componentă esenţială a organizării programelor de screening. Aceste sisteme trebuie

să poată îndeplini o mare varietate de scopuri şi obiective; de la posibilitatea de a obţine date despre un anumit pacient până la analize şi comparări complexe ale datelor.

Ţelurile unui astfel de sistem sunt:

Înrolarea populaţiei cu risc- informaţii referitoare la întreaga populaţie ţintă, incluzând obligatoriu femeile care nu au fost niciodată testate;

*Stocarea informaţiei-*informaţiile despre istoricul sceening-ului la fiecare femeie în parte trebuie păstrate în baze de date; informaţiile trebuie organizate, iar elementele acestora bine definite pentru a uşura analiza şi planificarea;

*Asigurarea urmăririi pacientelor-*sistemul de informaţii trebuie să poată asigura comunicarea cu pacientele în ceea ce priveşte rezultatele frotiurilor, sau necesitatea unei repetări;

*Asigurarea calităţii-*sistemul trebuie să permită evaluarea calitativă a programului, în general;

Să poată urmări utilizarea frotiurilor- o măsură a valorii sistemului de informaţii este capacitatea acestuia de a determina nivelele de testare(dacă se include în screening prea multe sau prea puţine femei);

Monitorizarea adresabilităţii(măsura în care femeile se supun screening-ului)- adresabilitatea la screening şi la urmărire a pacientelor trebuie monitorizată de sistemul de informaţii pentru a ajuta la evaluarea succesului programului, în general.

Sistemele de informaţii sunt concepute special pentru a putea:

Identifica populaţia ţintă;

Identifica fiecare femeie din populaţia ţintă;

Contacta femeile din populaţia ţintă în scopul de a le

aminti să se prezinte la screening odată ce ating vârsta recomandată;

De a le reaminti să participe la screening la intervalele recomandate;

De a le cere să-şi consulte medicul curent dacă sunt depistate cu anomalii citologice;

De a verifica dacă iau măsurile recomandate după descoperirea de anomalii(atât de către femeia în cauză, cât şi de către medicul de familie corespunzător);

De a urmări pe termen lung pacientele tratate în urma unui diagnostic de anomalii la citologia cervicală;

Să permită compararea datelor la nivel regional, naţional şi internaţional.

Principalul avantaj al unui astfel de sistem este că uşurează rularea de zi cu zi a programului, permite evaluarea acestuia şi realizarea de îmbunătăţiri, fiind de asemenea, important pentru cercetare.

Una din problemele importante este accesul la informaţii şi protecţia intimităţii - trebuie respectate legile referitoare la accesul la informaţia privată şi realizarea protocoalelor adecvate pentru corelarea datelor.

Pentru o funcţionare optimă a sistemului de informaţii şi a screening-ului în sine este necesar ca o procedură standardizată să fie aplicată în toate regiunile acoperite de un program de screening.

Criteriile de evaluare a programului de screening se raportează la obiectivele acestuia.

CAPITOLUL X

PREVENŢIA ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

În actualele condiţii de viaţă şi de muncă, riscul cancerigen este în continuă creştere în lumea întreagă, datorită multiplicării atât a factorilor cât şi a condiţiilor care influenţează direct cancerizarea, precum şi a celor care favorizează sau grăbeşte apariţia şi evoluţia procesului epidemiologic al bolii.

Procesul epidemiologic al bolii canceroase este complex, incluzând în structura sa numeroase surse generatoare de factori cancerigeni, mecanisme şi căi variate care intervin în diseminarea bolii în masa populaţiei, o receptivitate diferită a indivizilor la acţiunea factorilor de risc, intervenţia favorizantă, cu grade diferite de intensitate, a unor factori de mediu natural şi economico-social.

În acest context şi organizarea unor măsuri de prevenire şi combatere al bolii prezintă anumite particularităţi şi este de multe ori dificil de realizat, dată fiind natura variată a factorilor de risc, a localizărilor bolii canceroase, a debutului insidios şi cu totul necaracteristic.

De aceea, prevenţia şi combaterea la nivel populaţional presupune un complex de măsuri cuprinse în acţiunea globală de supraveghere epidemiologică, clinică şi prin variate screeninguri de laborator (citologice, imunologice, serologice, radiologice).

Toate aceste acţiuni fac parte dintr-un program naţional de combatere a cancerului.

Dificultățile întâmpinate în combaterea cancerului sunt reprezentate de complexitatea acțiunilor medicale și socio-economice, a operațiunilor de depistare și neutralizare a factorilor de risc(FR), stabilirea relațiilor de cauzalitate cu agenți agresionali încă necunoscuți.

La această problemă se adaugă și imperfecțiunea acțiunilor de depistare și diagnosticare precoce.

Din cauza insuficienței studiilor epidemiologice, a marii diversități a procesului epidemiologic, a complexității mecanismelor de carcinogeneză, a lipsei unor markeri de depistare precoce a naturii agresionale a unor factori derivați din ecosistemele umane, se întâmpină greutăți deosebite în cunoașterea procesului epidemiologic al bolii canceroase, fapt pentru care, creșterea eficienței măsurilor de prevenție reclamă acțiuni multidisciplinare la toate nivelurile ocrotirii sănătății populației.

Prevenția cancerului este o acțiune prea amplă și importantă pentru a fi considerată o activitate numai exclusiv a medicilor.

Foarte mulți factori economici și socio-culturali sunt angajați să-și aducă contribuția pentru a mări eficiența activității de prevenție în boala canceroasă.

Rezultă, astfel, unele particularități ale luptei anticanceroase care se referă la factorii de mediu și unele deprinderi dăunătoare ale individului de o parte, constituind mijloace de prevenție primară, pentru ca cele care se referă la bolnav, la depistarea și diagnosticarea precoce a bolii, să alcătuiască elemente de prevenție secundară.

Prevenția cancerului nu-și poate propune înlăturarea tuturor factorilor de agresiune care concură la apariția bolii, se sumează sau se potențează reciproc, ci la o cât mai eficientă neutralizare a efectelor lor nocive.

Pentru aceasta, se urmărește limitarea expunerii la cancerigenele din mediu produse ale industrializării sau de cele mai multe ori legate de modul de viață al omului, iar pe de altă parte, se urmărește modificarea rezistenței individuale, la contacții cu risc crescut pentru a-a face mai rezistenți la acțiunea factorilor nocivi.

Prevenția primară rămâne un deziderat major cu mare valoare medicală și economică, încă greu de realizat, de evaluat; numai studiile epidemiologice multidisciplinare pot realiza progrese în depistarea și neutralizarea factorilor de agresiune din mediul de viață și de muncă, ca și depistarea grupurilor populaționale cu risc crescut, cu stări de predispoziție endogenă, eventual ereditar determinată.

Opinia după care 80-90% dintre cancerele umane s-ar datora direct sau indirect factorilor de mediu, nu trebuie să ducă neapărat la prezumția că în viitorul apropiat ar putea fi prevenite un procent tot atât de mare de îmbolnăvirile prin cancer.

Totuși, aplicarea unor măsuri eficiente împotriva fumatului, de exemplu, ar putea preveni în proporție importantă neoplaziile de diverse localizări.

Prevenția cancerului nu se limitează însă numai la prevenirea apariției leziunilor canceroase prin îndepărtarea sau limitarea acțiunii factorilor de risc, ceea ce constituie etapa *preventiei primare.*

Acțiunea are un sens mult mai larg, incluzând acțiunile concomitente de depistare a bolii în faze de debut, în stadii preclinice, de latență sau doar cu potențial de transformare canceroasă.

Aceasta constituie etapa *prevenției secundare,* care a cunoscut o oarecare dezvoltare și a câștigat aprecierea

oncologilor, dar ea riscă să estompeze valoarea primordială a prevenţiei primare cu mare eficienţă medicală, socială şi financiară.

Depistarea precoce a recidivelor şi metastazelor, când se mai poate obţine o vindecare sau o prelungire a vieţii, în condiţii confortabile, formează obiectul *prevenţiei terţiare*, încă dominantă în boala canceroasă.

Această etapă a prevenţiei vizează evitarea invalidităţii, a stării de dependenţă socială a bolnavilor.

Pentru eficienţa ei, comparativ cu celelalte două forme, prevenţia terţiară are o valoare socială şi economică limitată, însă, cu implicaţii umanitare deosebite.

În cadrul programelor prevenţionale naţionale sunt incluse acţiuni generale care urmăresc: depistarea şi neutralizarea FR; depistarea stărilor precanceroase, a stadiilor incipiente de boală; dispensarizarea postterapeutică a bolnavilor, în scopul prevenirii recidivelor şi a metastazelor.

În acelaşi timp, programele anticanceroase prevăd metode şi mijloace particulare de neutralizare a acţiunii la nivel populaţional a unor FR, al căror potenţial oncogen este recunoscut sau prezintă o anumită probabilitate.

În ce priveşte, de exemplu, prevenţia factorului genetic, acesta este greu de realizat, deoarece necesită laboratoare de genetică pentru a investiga anomaliile cromozomiale în familiile bolnavilor de cancer, pentru a evalua riscurile de malignizare, urmat de evitarea, eventuală, a naşterilor cu pronostic nefavorabil.

Posibilităţile de a preveni îmbolnăvirile neoplazice în a căror etiopatogenie sunt implicaţi factori hormonali, sunt, de asemenea, limitate.

Sunt disponibile unele măsuri de farmaco-vigilenţă, de recomandarea precauţiilor în administrarea produselor

hormonale oncogene.

În plus, extinderea investigaţiilor eredocolaterale la bolnavii cu localizări canceroase hormono-dependente, poate permite depistarea unor forme noi de boală în stadii incipiente.

Identificarea unor procese metabolice viciate la persoane care lucrează cu substanţe cancerigene, se înscrie, de asemenea, ca o metodă de prevenire a unor localizări canceroase.

În general, nici unul din factorii endogeni cu implicaţii în patogenia cancerului, nu se bucură până în prezent de măsuri profilactice sistematice.

Cu privire la oncogentitatea unor virusuri, dovezile sunt necontestabile pentru animal şi au devenit din ce în ce mai concludente şi pentru om, iar încercările de prevenţie a bolilor prin vaccinuri nu au dat rezultate semnificative.

Sunt în studiu diverse modele de imunoprofilaxie antitumorală şi anticelulară cu ajutorul unor seruri, gamaglobuline şi celule imunocompetente sensibilizate.

Se consideră că în prezent, măsurile prevenţionale întreprinse împotriva bolilor virale, ar putea contribui, într-o oarecare măsură, la prevenţia unor forme de cancer.

Cea mai mare parte a surselor de agenţi de agresiune se găsesc în însuşi modul de viaţă al omului contemporan supus urbanizării, chimizării, industrializării, consumului abuziv de tutun, alcool, exceselor alimentare şi a alimentelor conservate.

Cu toate cunoştinţele dobândite asupra factorilor de agresiune care pot interveni în procesul complex de cancerizare, s-au obţinut încă puţine succese în direcţia aplicării unor măsuri raţionale şi eficiente de reducere a

influențelor nocive ale acestora.

Asigurarea unui mediu fără noxe, a unui comportament sexual normal, evitarea abuzurilor, inclusiv de droguri, toate acestea ar putea conferi protecția individului față de factorii carcinogeni.

În acțiunile de prevenire a cancerului genital la femei, trebuie să se aibă în vedere FR specifici pentru inițierea unor măsuri de stabilire și supraveghere a grupurilor cu risc crescut: pubertate precoce, menopauză tardivă, deci cu o viață genitală prelungită, prima naștere după 20-30 de ani, celibatare fără copii sau cu copii puțini, femeile care nu au alăptat sau cele cu infecții genitale cronice, în special la nivelul colului uterin.

Programele naționale de combatere (de luptă) anticanceroase includ numeroase prevederi referitoare la prevenția secundară a neoplaziilor maligne.

Organizarea de *screening-uri* pentru depistarea și tratarea stărilor precanceroase, constituie o operațiune de mare importanță în prevenția și combaterea cancerului.

Observațiile de început asupra stărilor precanceroase și cu localizări la nivelul colului uterin, au arătat că deseori tumorile canceroase au punctul de plecare în variate leziuni preexistente, de aparență banală sau coexistă alături de acestea pe aceleași țesuturi, cu transformări cronice de lungă durată.

Descoperirea, tratarea și dispensarizarea leziunilor precanceroase contribuie la prevenirea și combaterea cancerului.

În această acțiune complexă și de mare răspundere medicală și socio-economică este necesara angajarea întregii rețele medicale, cu participarea nemijlocită a medicilor de familie, care în cadrul supravegherii active a populației are

posibilitatea de a sesiza existența acestor leziuni și a cărei contribuție la acțiunea generală de combatere împotriva cancerului trebuie să sporească.

Depistarea precoce a cancerului constituie un aspect principal al prevenției primare, care poate îmbunătăți prognosticul bolii, obținându-se supraviețuiri prelungite.

În acest scop este necesară inițierea unor acțiuni de depistare a formelor incipiente.

Introducerea mijloacelor moderne de investigație a permis deplasarea precocitătii diagnosticului spre etape tot mai incipiente ale bolii.

Contribuția pe care o poate aduce examenul citologic la depistarea cancerului de col uterin în stadii curabile, rămâne deocamdată cea mai valoroasă etapă intermediară spre diagnosticul de certitudine.

Prin aplicabilitatea sa nelimitată în acțiunile de masă, devine principala metodă de depistare a cancerului uterin la grupe mari de populație.

Metoda este valoroasă, fără să poată fi aplicabilă precoce și în cancerul gastric, rectal, pulmonar etc., și poate selecta cazurile suspecte de cancer de col uterin în proporție de peste 9% din cazuri.

Dispensarizarea bolnavilor este considerată, ca și pentru alte boli cronice, una din cele mai eficace metode de supraveghere clinico-epidemiologică.

Eficacitatea tratamentului în cancer este în funcție de un complex de măsuri medico-sociale, privind supravegherea și asistența permanentă a bolnavului în familie și la locul de muncă.

Dispensarizarea care trebuie să cuprindă toți bolnavii

de cancer, asigură efectuarea corectă a tratamentelor care pot opri evoluţia bolii şi preveni apariţia recidivelor şi metastazelor.

De asemenea, în cadrul dispensarizării se urmăreşte refacerea sănătăţii şi recâştigarea capacităţii de muncă şi reintegrarea bolnavului în mediul normal şi viaţa socială.

Prin complexitatea ei, boala canceroasă necesită, mai ales în faze înaintate, o asistenţă şi supraveghere continuă, atât din partea cadrelor de specialitate, cât şi din partea familiei, ai căror membri sunt afectaţi.

Din aceste considerente, în cadrul Programului Naţional de prevenţie primară şi secundară principalul obiectiv îl constituie depistarea şi diagnosticul precoce atât în întreaga reţea medico-sanitară, cât şi prin unităţile de oncologie.

Măsurile de prevenţie primară ţin seama de faptul că este dificil de evaluat ponderea fiecărui factor de agresiune, atât asupra unui grup populaţional, cât mai ales, asupra unui individ.

Aceşti factori trebuie luaţi în considerare pe plan general, ca o problemă de sănătate publică, urmărindu-se realizarea de noi progrese în neutralizarea lor.

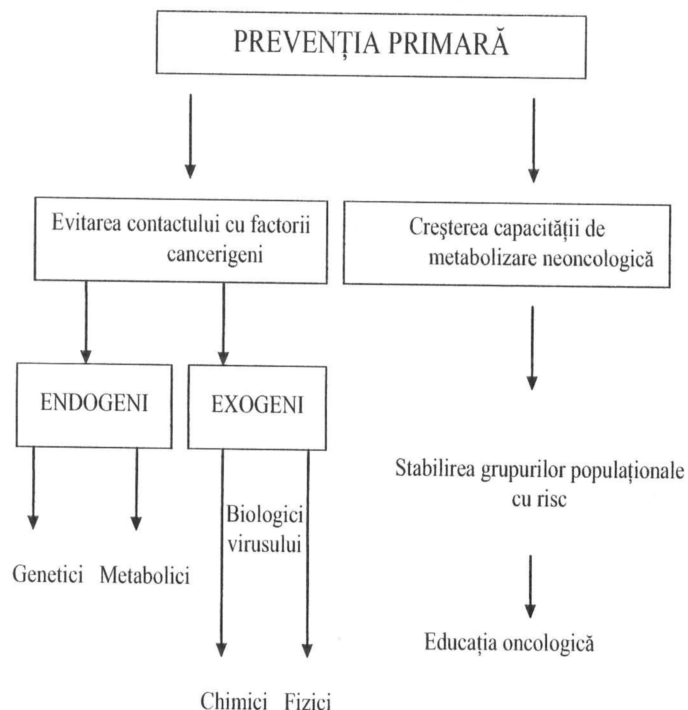
Studiile epidemiologice şi ecologice din ultimii ani au evidenţiat dereglarea pronunţată a unor echilibre ecologice care au generat noi şi variate cauze pentru declanşarea bolii canceroase.

Pornind de la datele furnizate de diverse studii epidemiologice colaborative internaţionale, s-a evidenţiat complexitatea structurii procesului epidemiologic şi implicit, a măsurilor adecvate de prevenţie a bolii.

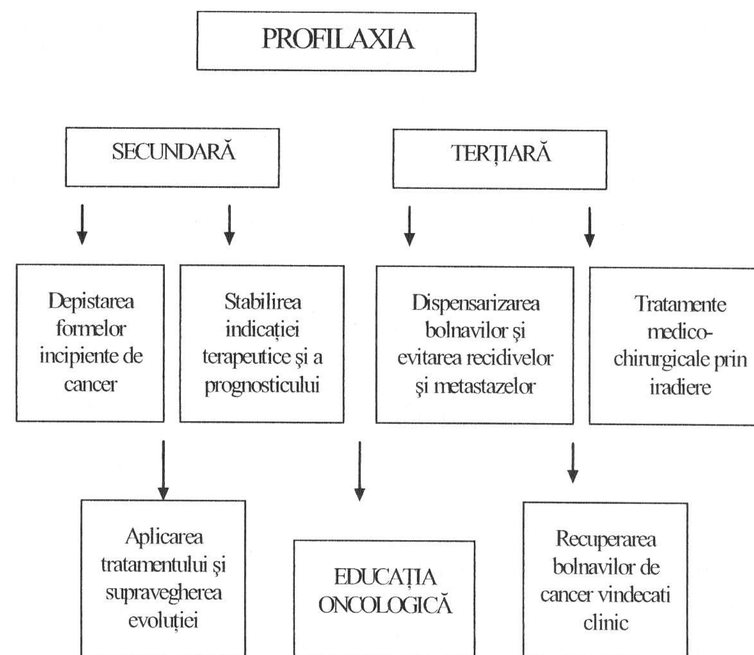
Prevenţia cancerului de col uterin:

Cancerul de col uterin are o cauză cunoscută;
Poate fi prevenit prin screening şi urmărirea fiecărui caz în parte;
Poate fi vindecat în cazul în care este depistat în stadii incipiente;
În anii '90, în SUA, după introducerea metodei de screening (HPV ADN) pentru cancerul de col uterin, incidenţa acestuia a scăzut de pe locul 2 pe locul 8 între maladiile care afectează femeile.

În clipa de faţă, vaccinarea anti-HPV este o realitate. Cancerul de col uterin nu apare în absenţa infecţiei HPV, de aceea vaccinurile care previn infecţia cu HPV vor proteja de asemenea împotriva apariţiei acestei forme de cancer. Vaccinurile sunt acum disponibile pentru a proteja împotriva celor doua tipuri de HPV oncogenice cel mai des întâlnite, tipurile 16 si 18, care determină, împreună, aproximativ 2 din 3 cazuri de cancer de col uterin şi numeroase anomalii ale testelor citologice.



Schema nr. 1. Elemente principale ale prevenției primare



Schema nr. 2..Elemente principale ale prevenției secundare și terțiare în cancer

Vaccinarea adolescentelor împotriva HPV 16 și 18 alături de screening-ul citologic pentru cancerul de col uterin la un interval de 3 ani ar putea reduce incidența cancerului de col uterin cu 94% în comparație cu lipsa oricărei intervenții (Goldie et al, 2004).

Mai mult, vor reduce în mod semnificativ numărul anomaliilor detectate la testele de screening, anomalii care necesită supraveghere medicală în timp.

Eficacitatea screening-ului în ceea ce priveşte cancerul de col uterin creşte în paralel cu frecvenţa testării. Formele agresive şi leziunile premaligne au mai puţine şanse de a scăpa detectării atunci când intervalul dintre testări este mai scurt.

Cu toate acestea, beneficiile adiţionale aduse de fiecare testare suplimentară scad progresiv odată cu creşterea frecventei.

Deşi numeroase studii au arătat că reducerea intervalului de examinare de la 10 la 5 ani se asociază cu scăderea semnificativă a riscului de cancer cervical invaziv, studiile caz-control şi modelele matematice (Eddy) au demonstrat că o creştere a frecvenţei la 2-3 ani aduce beneficii suplimentare modeste.

Informaţii utile pentru paciente

Cancerul cervical poate fi prevenit - este produs de un virus numit Human Papiloma Virus (HPV).

Se estimează că 8 din 10 adulţi vor avea o infecţie HPV într-un anumit moment al vieţii lor.

HPV se transmite în cursul actului sexual, chiar atunci când se utilizează prezervativul.

Chiar dacă aveţi o relaţie monogamă de mult timp, este posibil să fiţi infectată cu HPV - virusul poate exista în stare latentă în celulele cervicale ani buni (uneori chiar zeci de ani).

Deşi infecţia cu HPV este comună, cancerul cervical este foarte rar.

Infecţia cu HPV prin ea însăşi nu este o boală şi nu există tratament pentru aceasta.

Tipurile HPV de risc înalt se asociază cu cancerul

cervical, în timp ce tipurile de risc scăzut se asociază cu leziuni genitale şi tegumentare.